

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Шатылко Тарас Валерьевич

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ
ПОДОЗРЕНИИ НА РАК ПРОСТАТЫ**

14.01.23 - урология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.М. Попков

САРАТОВ - 2018

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР И АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	10
1.1 Отбор пациентов для выполнения биопсии простаты.....	10
1.2 Анестезия при биопсии простаты	24
1.3 Вспомогательные методы визуализации при биопсии простаты.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Прогнозирование результата ТРБ предстательной железы	44
2.2 Сравнение методов анестезии при биопсии простаты	47
2.3 Сравнение методов наведения при биопсии простаты.....	50
ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ PSA-БАЗИРОВАННОГО СКРИНИНГА С ПОМОЩЬЮ ИНСТРУМЕНТОВ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ.....	54
ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ.....	64
ГЛАВА 5. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ НАВЕДЕНИЯ ПРИ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ	73
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	80
6.1 Анализ прогностической эффективности модели на основе ИНС	80
6.2 Обсуждение эффективности разных методов анестезии при ТРБ	92
6.3 Диагностическая эффективность прицельной биопсии простаты	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	127
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Первичная диагностика рака простаты является одним из наиболее острых вопросов современной онкоурологии. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, раннее выявление рака простаты является главным условием его успешного радикального лечения, а с другой стороны, многие учёные и клиницисты подчёркивают опасность гипердиагностики и применения чрезмерно агрессивной тактики в отношении случаев этого заболевания с низким онкологическим риском [9, 100].

Предложено большое разнообразие клинических подходов к разрешению противоречия между необходимостью ранней диагностики и стремлением избежать избыточного лечения рака простаты. Диапазон этих решений достаточно широк и включает в себя применение тактики активного наблюдения, новых визуализационных методик (например, технология Histoscanning), биохимических (определение PCA3, [-2]proPSA, подсчёт "индекса здоровья простаты"), молекулярно-генетических, а также некоторых математических и компьютерных методов (номограммы, искусственные нейронные сети) [8, 10, 50, 60].

Первым этапом в диагностике рака простаты является отбор пациентов для выполнения биопсии. Такой отбор проводится, как правило, на основании данных о содержании простат-специфического антигена (PSA) в сыворотке крови, традиционным пороговым значением для которого считается уровень 4 нг/мл. Выполнение биопсии простаты всем лицам мужского пола с уровнем PSA выше 4 нг/мл представляется нерациональным, так как положительная предиктивная ценность этого серологического маркера в данной ситуации не превышает 60% [5, 61]. Ситуация ещё более усложняется при ведении пациентов с промежуточным

уровнем PSA в сыворотке крови - от 4 до 10 нг/мл, что составляет так называемую "серую зону PSA". В этом диапазоне положительная предиктивная ценность PSA колеблется, по данным разных авторов, от 17 до 38% [40, 44, 47, 177]. Следует также учитывать, что биопсия простаты является инвазивной процедурой, которая чревата рядом инфекционно-воспалительных и геморрагических осложнений, которые в редких случаях могут оказаться летальными [86, 101]. Кроме того, выполнение биопсии простаты всем пациентам с высоким уровнем PSA неэффективно с экономической точки зрения, о чём неоднократно сообщалось в литературе [42, 62, 100]. Остаётся актуальным вопрос об оптимальном механизме отбора пациентов для выполнения биопсии; для его решения необходимо учитывать не только предиктивные характеристики того или иного метода, но и такие факторы, как доступность и стоимость необходимого оборудования и/или реагентов. В настоящее время широким кругом экспертов Европы и США пропагандируется отказ от биопсии в тех случаях, когда пациент, вероятно, не получит положительного эффекта ("benefit") от лечения рака простаты в плане продолжительности и качества жизни [61, 62, 101]. Учитывая это, наиболее перспективными алгоритмами отбора пациентов для биопсии следует считать такие, которые со значительной точностью дают предварительную информацию об агрессивности аденокарциномы в случае её обнаружения.

При ведении пациентов с подозрением на рак простаты нередко возникает проблема, касающаяся непосредственно технических аспектов выполнения биопсии. Дело в том, что промежуточные уровни PSA ассоциированы, как правило, с наличием небольших очагов аденокарциномы, в которые трудно прицельно попасть биопсийной иглой, особенно при большом объёме простаты (50 см³ и более). Хотя очаги рака простаты визуализируются сонографически как гипоэхогенные участки, широкое внедрение в клиническую практику трансректальной биопсии под ультразвуковым наведением лишь частично решило эту проблему. Из-за трудностей в обнаружении очага в большинстве случаев биопсия простаты выполняется не прицельно, а по схеме с забором

материала из 5-6 точек в каждой доле. Это делает выявление рака простаты стохастическим процессом; возникает опасность не получить материал для гистологической верификации аденокарциномы у пациентов, которые на данный момент ещё являются кандидатами для радикального лечения. Для этого контингента предложено выполнение биопсии простаты по сатурационной схеме (18 точек и более), что с чисто математической точки зрения уменьшает вероятность пропустить рак при заборе материала. Более приемлемым способом решения этой проблемы является использование альтернативных методов биопсии простаты: биопсия под контролем магнитно-резонансной томографии, эластографии или доплерографии, а также техника MPT-fusion биопсии [109, 112, 120, 121].

Незаслуженно оставленным в стороне является вопрос об оптимальном способе обезболивания при пункционной биопсии простаты. Качество анестезии во время этой манипуляции влияет не только на уровень физического и психологического дискомфорта пациента, но и, в ряде случаев, на точность подтверждения диагноза. Так, интенсивные болевые ощущения во время пункции могут спровоцировать резкие произвольные движения тела больного, меняющие траекторию выхода иглы, результатом чего может являться получение фрагментированных, неинформативных для гистологического исследования столбиков ткани. Помимо этого, усиливается травматизация слизистой прямой кишки с повышением риска развития кровотечения. Ещё одним важным аспектом является психологическая готовность пациента на повторную биопсию, если таковая потребуется [167]. Неудовлетворительное качество анестезии при первичной биопсии может спровоцировать отказ от повторной процедуры, когда к ней имеются соответствующие показания, что снижает вероятность своевременного выявления рака простаты. Эти моменты особенно критичны при уровне PSA до 10 нг/мл, для которого и так характерны определённые диагностические трудности [22].

Таким образом, можно выделить следующие пути персонализации подхода к выполнению биопсии пациентам с подозрением на рак простаты:

1. Улучшение алгоритма отбора пациентов для выполнения биопсии простаты на основании клинических и лабораторных данных.
2. Использование современных визуализационных методик для повышения точности при заборе материала во время пункционной биопсии простаты.
3. Индивидуальный подбор метода обезболивания при выполнении биопсии простаты.

Цель исследования: улучшить первичную диагностику РПЖ и снизить частоту осложнений биопсии простаты.

Задачи исследования:

1. Установить и сравнить прогностическую ценность различных подходов к интерпретации уровня PSA, номограмм, искусственных нейронных сетей для поиска пациентов с высоким риском наличия агрессивного РПЖ.
2. Установить предикторы обнаружения РПЖ при биопсии и их иерархию с помощью ИНС на основе данных локальной популяции.
3. Сравнить эффективность различных методов анестезии при выполнении биопсии простаты и оценить их влияние на результаты данной процедуры.
4. Сравнить частоту выявления РПЖ и развития осложнений при выполнении схематической биопсии простаты и при прицельной биопсии с использованием дополнительных визуализационных методик (энергетическая доплерография, когнитивная MPT-fusion техника).

Научная новизна

- Впервые обосновано превосходство предиктивного инструмента на основе ИНС, построенной на данных локальной популяции, перед аналогами, построенными на внешних данных, с помощью анализа кривых принятия решений (“decision curve analysis”; Vickers A.J., Elkin E.B., 2006).

- Установлена зависимость между эффективностью обезболивания при биопсии простаты и частотой развития её осложнений, а также качеством получаемого материала.
- Разработан и внедрён в практику оригинальный метод местного обезболивания при трансректальной биопсии простаты.
- Впервые продемонстрировано кумулятивное увеличение выявляемости клинически значимого РПЖ при сочетании когнитивной МРТ-fusion биопсии и энергетической доплерографии.

Практическая значимость

Предложенная схема отбора пациентов для биопсии простаты позволяет персонализированно подходить к дифференциации риска наличия малоагрессивных и клинически значимых форм рака простаты на основании добиопсийных параметров. На основании сравнения разных методов анестезии удалось сформулировать и обосновать прямые клинические рекомендации по выбору оптимального метода обезболивания для биопсии простаты. Разработан и внедрён в практику новый метод анестезии, основанный на введении раствора новокаина в парастатическую клетчатку (патент РФ №2608604). Доказана взаимосвязь между качеством обезболивания и качеством материала, направляемого на гистологическое исследование. Результаты, полученные при оценке дополнительных методов визуализации при биопсии простаты, позволяют оптимизировать схему обследования пациентов с подозрением на РПЖ и запланировать уровень оснащённости кабинета, в котором проводится данная процедура.

Основные положения:

1. ИНС обладают наибольшей прогностической ценностью в отношении РПЖ и позволяют на догоспитальном этапе выявлять пациентов с высоким риском наличия клинически значимого РПЖ.

2. К важнейшим предикторам обнаружения РПЖ у пациентов с повышенным уровнем PSA относится не только номинальная концентрация PSA, но и другие клиничко-лабораторные и демографические параметры, такие как объём простаты, возраст, уровень тестостерона, данные пальцевого ректального исследования и активное табакокурение.
3. Применение проводниковой анестезии наиболее эффективно снижает интенсивность болевых ощущений при выполнении биопсии простаты и снижает частоту осложнений.
4. Использование MPT-fusion и энергетической доплерографии для наведения при биопсии простаты позволяет увеличить выявляемость клинически значимого РПЖ и снизить частоту осложнений этой процедуры.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу клиничко-диагностического и онкоурологического отделения Клиники урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ, урологического отделения ГАУЗ «Городская клиническая больница №1 г. Энгельса», хирургического отделения ООО «Медицинский Di-Стационар Плюс», а также в учебную и научно-исследовательскую работу кафедры урологии СГМУ.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, определении его цели и задач, сборе и обработке клинического материала, интерпретации полученных результатов. Автор лично участвовал в выполнении операций пациентам изучаемых групп, а также осуществлял наблюдение за ними в послеоперационном и реабилитационном периодах.

Апробация работы

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: IX конгресс Российского

общества онкоурологов (Москва, 2014); IV Всероссийская Неделя науки, пленарное заседание (Саратов, 2015); IV Всероссийская Неделя науки, аспирантские чтения (Саратов, 2015); VII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы онкоурологии. Заболевания предстательной железы. Новые технологии в урологии» (Абзаково, республика Башкортостан, 2015); XI международный конгресс «Мужское здоровье» (Сочи, 2015); Межрегиональная научно-практическая конференция Приволжского федерального округа «От теории к практике: возможности и трудности современной фармакотерапии» (Саратов, 2015); Евразийский курс по злокачественным опухолям мочеполовой системы, Европейская школа онкологии (Москва, 2015); X конгресс Российского общества онкоурологов (Москва, 2015); 3-я Всероссийская конференция «Будущее урологии» под эгидой Ассоциации молодых урологов России (Ярославль, 2016); XII международный конгресс «Мужское здоровье» (Казань, 2016); XVI конгресс Российского общества урологов (Уфа, 2016).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 24 научных работы, из которых 5 в журналах, включённых в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных исследований, имеется 1 патент на изобретение.

Структура работы

Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, перечня практических рекомендаций и библиографического списка. Содержит 147 страниц, 28 таблиц, 8 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР И АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1.1 Отбор пациентов для выполнения биопсии простаты

В настоящий момент отсутствует единое мнение относительно показаний к выполнению биопсии простаты. Подозрительные изменения при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ) простаты считались и до сих пор, как правило, считаются абсолютным показанием к этой процедуре. Однако, специфичность ПРИ не абсолютна, так как разнообразные индуративные процессы способны вызывать схожие с раком пальпаторные изменения (калькулёзный и гранулёматозный простатит, туберкулёз простаты, склероз и фиброзная форма аденомы простаты). Чувствительность ПРИ в диагностике РПЖ не превышает 45%, что не позволяет ограничиваться только этим методом при скрининге [47]. Это и определяет огромную роль простат-специфического антигена (PSA) как биохимического маркера РПЖ в современной онкоурологии. PSA является протеазным ферментом, относящимся к классу тканевых калликреинов; он вырабатывается паренхимой простаты под влиянием андрогенов и представляет собой один из обязательных компонентов семенной жидкости. Частично PSA попадает и в кровь, и содержание его в сыворотке увеличивается при РПЖ и некоторых других состояниях, как физиологических, так и патологических. Некоторое время назад считалось, что уровень PSA в сыворотке крови более 4.0 нг/мл является абсолютным показанием к пункционной биопсии простаты. [16]

Тем не менее, практика показывает, что не существует такого порогового значения PSA, которое позволило бы с абсолютной уверенностью утверждать о наличии или отсутствии у конкретного пациента РПЖ. По сути, этот маркер является органоспецифическим показателем повреждения ткани простаты, но не РПЖ [9, 17, 19]. Поэтому в каждом отдельном случае решение о выполнении биопсии простаты должно приниматься индивидуально. Разработаны номограммы и предиктивные модели, призванные помочь в принятии этого

клинического решения, однако ни один подобный инструмент не может дать чёткую рекомендацию в формате «биопсия требуется» / «биопсия не требуется».

Использование новых биохимических маркеров, особенно когда они интерпретируются в номограммах и калькуляторах риска, может повысить эффективность механизма отбора пациентов для ТРБ. Пример такого маркера – антиген рака простаты 3 (РСА3), определяемый в моче [50]. РСА3 – длинная некодирующая РНК, также известная как DD3, расположенная на длинном плече 9-й хромосомы. Она имеет более высокий уровень экспрессии в тканях РПЖ, чем в прилежащих незлокачественных тканях. Уровень РСА3 в тканях при доброкачественных заболеваниях простаты необнаружимо низок. Эта характеристика делает РСА3 потенциально хорошим биомаркером малигнизации простатической ткани [69]. Существует доказательная база в пользу того, что РСА3 является специфичным опухолевым маркером РПЖ. В одном исследовании было показано, что определение РСА3 умеренно повышало диагностическую точность у пациентов, подвергающихся первичной биопсии простаты с уровнем PSA в диапазоне 4.0–10.0 нг/мл [170]. Кроме того, повышенный уровень мРНК РСА3 коррелировал с наличием РПЖ независимо от уровня PSA [75]. При сравнении с общей концентрацией PSA и отношением свободного и общего PSA, анализ на РСА3 демонстрировал наивысшую диагностическую эффективность, позволяя проводить отбор пациентов с высоким риском наличия РПЖ и снизить частоту «необязательных» биопсий простаты. Кроме того, исследователями была обнаружена значимая ассоциация между показателями РСА3 и суммой Глисона [111]. С другой стороны, в работе Alshalafa на основе базы данных Decipher Genomic Resource Information Database показано, что весьма часто низкая экспрессия РСА3 сопровождает РПЖ высокой градации [33]. Урологи не должны использовать РСА3 как самостоятельный предиктор РПЖ, так как это может привести к занижению выявляемости агрессивного рака при первичной биопсии. Ещё одним интересным и заслуживающим упоминания биомаркером является [-2]proPSA и его производное – индекс здоровья простаты PHI. [8] Но, к

сожалению, значительная стоимость реактивов и лабораторного оборудования затрудняет массовое применение инновационных маркеров и внедрение их в практику.

Ещё более сложный вопрос – показания к выполнению повторной биопсии [15, 59]. Обнаружение атипичной мелкоацинарной пролиферации (ASAP) является показанием к проведению второй биопсии в ближайшие сроки после первичной. Однако, ситуация с простатической интраэпителиальной неоплазией (PIN) не столь однозначна. В прошлом обнаружение PIN автоматически обозначало необходимость в повторной биопсии. Сейчас же, как правило, считается, что пациентам с фокальной PIN не нужна биопсия, так как у них не отмечено большего риска развития РПЖ в будущем. Пациенты с многофокусной PIN, напротив, имеют более высокий риск развития РПЖ в будущем, поэтому биопсия простаты им должна проводиться регулярно с интервалами в три года [95].

Пациенты с постоянно высоким или возрастающим уровнем PSA, или с низкой долей свободного PSA ($<13\%$) могут иметь нераспознанный РПЖ, поэтому рассматриваются как кандидаты для повторной биопсии. Если таковая проводится, а результат оказывается негативным, риск развития РПЖ в будущем признаётся крайне низким, и индивидуально для данного пациента в дальнейшем применяется повышенный пороговый уровень PSA [70].

В руководстве Европейской ассоциации урологов (2011) перечисляются следующие показания к выполнению биопсии простаты:

- Повышенный уровень PSA в отсутствие инфекции мочевыводящих путей (ИМП), острой задержки мочеиспускания (ОЗМ) или острого простатита.
- Аномальные изменения, выявленные во время ПРИ простаты.
- Подозрение на местный рецидив рака простаты (например, биохимический рецидив после лучевой терапии).
- Протокол активного наблюдения, требующий выполнения повторных ТРБ.

- Гистологические находки, требующие повторной биопсии (например, PIN или подозрительные паттерны, недостаточные для диагностики РПЖ).
- Клиническое исследование, одобренное этическим комитетом.

Обращает на себя внимание отсутствие в данном перечне новых биохимических маркёров, каких бы то ни было методов визуализации и номограмм. Это делает важными дальнейшие исследования, посвящённые апробации и сравнению эффективности механизмов отбора пациентов для выполнения ТРБ простаты.

В более новом руководстве Европейской ассоциации урологов, посвящённом раку простаты (2014), вообще отсутствует конкретный перечень показаний к биопсии. В нём есть лишь общие указания касательно порядка направления пациентов на эту процедуру:

- необходимость выполнения биопсии определяется на основании уровня PSA и/или результатов ПРИ;
- следует учитывать также возраст пациента, его соматический статус (опираясь, например, на индекс коморбидности Чарльсона) и возможные последствия лечения РПЖ;
- стратификация риска становится важным инструментом в снижении количества ненужных биопсий.

Очевидно, что в клинической практике нежелательно ориентироваться только на уровень PSA в сыворотке крови и результаты ПРИ. В 2009 году в Чикаго на конгрессе Американской урологической ассоциации группой экспертов (Carroll) был выдвинут тезис о том, что для индивидуальной оценки риска наличия РПЖ нужно также оценивать возраст и расовую принадлежность пациента, семейный анамнез и общее состояние здоровья [61]. Введение стольких новых переменных в общее «уравнение» определения риска РПЖ делает показания к ТРБ простаты ещё более нечёткими. В такой ситуации принятие клинического решения о необходимости выполнения пункционной биопсии

простаты становится, фактически, волюнтаристским процессом, что недопустимо в эпоху доказательной медицины.

Вопрос о показаниях к биопсии является наиболее острым в тех случаях, когда дело касается пограничных значений PSA. Это так называемая «серая зона PSA», к которой относится диапазон концентраций от 4 до 10 нг/мл [24, 90]. Уровень PSA может достигать этих значений при доброкачественной гиперплазии простаты, остром и хроническом простатите, эякуляции накануне исследования, запорах и т.п. Иными словами, в «серой зоне» лежит большая доля ложноположительных результатов оценки уровня PSA. В то же время пренебрегать выполнением биопсии в таких случаях нельзя, так как именно у пациентов с PSA в «серой зоне», как правило, имеется локализованный рак, и это делает их кандидатами для радикального лечения. А при более высоких концентрациях онкомаркера почти у 50% пациентов отмечается экстракапсулярная инвазия – терапевтические возможности и прогноз заболевания в этих случаях намного хуже [9, 21].

Ситуация затрудняется ещё и тем, что как рак, так и аденома простаты являются заболеваниями пожилых мужчин. Доброкачественная гиперплазия простаты встречается настолько часто, что существует мнение, будто развитие симптоматической ДГПЖ неизбежно у каждого мужчины и является лишь вопросом времени [13]. Поэтому неудивительно, что в большинстве случаев РПЖ сосуществует с ДГПЖ и симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей (СНМП), по поводу которых пациент уже получает консервативную терапию. В настоящее время для лечения ДГПЖ применяются две основные группы препаратов: $\alpha 1$ -адреноблокаторы и ингибиторы 5α -редуктазы. Реже применяются для патогенетической и симптоматической терапии при выраженных СНМП М-холиноблокаторы и ингибиторы фосфодиэстеразы-5. Эффект $\alpha 1$ -адреноблокаторов и М-холиноблокаторов опосредован через торможение процессов нервно-мышечной передачи и не оказывает влияния на биохимические процессы в простате, из-за чего эти препараты не приводят к изменению уровня

PSA. Согласно заявлениям фирмы-производителя и исследователей, механизм действия тадалафила при ДГПЖ основан не только на улучшении микроциркуляции в органах малого таза, но и на торможении пролиферации тканей простаты, обусловленном ингибированием Rho-киназы, из-за чего можно ожидать снижения уровня PSA при его постоянном приёме. С другой стороны, нормализация половой функции на фоне приёма тадалафила теоретически может привести к небольшому подъёму базального уровня PSA из-за увеличения частоты эякуляций. В целом, этот вопрос остаётся малоизученным, так как ингибиторы фосфодиэстеразы-5 начали использоваться как средство терапии ДГПЖ относительно недавно. Реальной проблемой является определение показаний для ТРБ простаты у пациентов, длительно принимающих ингибиторы 5 α -редуктазы по поводу ДГПЖ. Эффект финастерида и дутастерида опосредован их вмешательством в гуморальную систему регуляции; снижение локальной андрогенной активности, обусловленное подавлением паракринного синтеза дигидротестостерона из тестостерона, тормозит клеточную пролиферацию. Поэтому на ингибиторы 5 α -редуктазы были возложены большие надежды как на потенциальные средства для химиопрофилактики РПЖ, но практика показала, что даже на фоне их приёма аденокарцинома простаты не является редкой находкой. Более того, постоянный приём финастерида и дутастерида затрудняет раннюю диагностику РПЖ, так как торможение пролиферации клеток простаты лабораторно проявляется некоторым снижением уровня PSA сыворотки крови [62]. Широкое внедрение ингибиторов 5 α -редуктазы в клиническую практику значительно улучшило результаты консервативного лечения пациентов с ДГПЖ и СНМП, но, к сожалению, усугубило и без того непростую проблему «серой зоны» PSA, расширив её нижние границы и увеличив контингент этих пациентов.

В связи с вышеизложенным, для пациентов, получающих постоянную терапию ингибиторами 5 α -редуктазы, существует ряд правил, призванных внести поправку в биохимические показания к выполнению ТРБ простаты. Наиболее простым является так называемое «правило двойки», согласно которому к уровню

PSA сыворотки крови нужно применять поправочный коэффициент $\times 2$. Несмотря на то, что это правило легко применять на практике, оно является лишь сомнительным эмпирически выработанным компромиссом между необходимостью ориентироваться на уровень PSA и тем фактом, что приём финастерида и дутастерида существенно снижает этот показатель. У разных мужчин активность различных изомеров 5α -редуктазы и клинические особенности течения ДГПЖ неодинаковы, поэтому простое арифметическое удвоение уровня PSA для данной категории пациентов может привести как к гипердиагностике, так и к гиподиагностике РПЖ. [3]

Для всех пациентов, принимающих финастерид, даже предлагался единый пороговый уровень PSA – 2 нг/мл. Данный подход представляется ещё более некорректным, учитывая то, что параллельно ведутся призывы к снижению порогового уровня PSA до 2.5 нг/мл для всех мужчин младше 65 лет.

Другой вариант решения этой проблемы - «правило надира», при котором минимальный уровень PSA, отмечаемый через 6 месяцев приёма дутастерида, принимается за отправную точку (надир), с которой в дальнейшем и сравниваются последующие значения PSA сыворотки крови. Данный подход является более индивидуализированным и обоснованным, но не всегда осуществим, так как требует дисциплинированности пациента и преемственности между поликлиникой и урологическим стационаром, что в реальной практике наблюдается не всегда. Кроме того, до конца не ясно, как применять данное правило у пациентов, принимающих финастерид. Теоретически, решение проблемы PSA-базированного отбора пациентов для ТРБ простаты у этого контингента возможно с помощью комплексных математических инструментов, учитывающих фармакологический анамнез.

Необходимы поиски способа разрешить диалектическое противоречие между высокой диагностической ценностью PSA, проверенной временем, и его неадекватностью как солитарного скринингового метода [23].

Это противоречие может быть разрешено путём упрощения; к примеру, Американская урологическая ассоциация и некоторые другие профессиональные организации рекомендуют отказ от скрининга РПЖ, основанного на PSA, ссылаясь на его экономическую неэффективность и риск гипердиагностики [61].

Другой, менее радикальный подход, сложен и основан на разработке новых мультифакториальных механизмов отбора пациентов для ТРБ простаты. Один из тезисов резолюции Международного согласительного комитета по ранней диагностике РПЖ (Мельбурн, 2013) звучит следующим образом:

«Анализ крови на PSA должен рассматриваться не самостоятельно, а в рамках мультивариабельного подхода к раннему выявлению рака простаты» [113].

PSA-базированный скрининг рано списывать со счетов, что может подтвердить успешный опыт внедрения его на постсоветском пространстве, примером чего служит пилотный проект Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В регионах, где была внедрена скрининговая программа, доля пациентов с РПЖ стадии T1-T2 составила 60.5%, в то время как в целом по республике этот показатель составил 42.5%; доля выявленного при скрининге метастатического РПЖ составила 7.5%, в общем этот показатель составил 18.6%. Крупное европейское рандомизированное контролируемое исследование показало, что скрининг с обследованием каждые 4 года снижает РПЖ-специфическую смертность примерно на треть, но эффективность его является низкой из-за неспособности селективно выделить контингент мужчин, имеющих риск высокоагрессивных, «смертельных» форм заболевания [134].

Очевидно, что для решения проблемы «серой зоны» парадигма PSA-скрининга требует усовершенствования и, впоследствии, стандартизации; здесь возможны различные сценарии:

- Внедрение сателлитных биохимических маркеров (4К-панель, PCA3, [-2]proPSA и др.)

- Внедрение вспомогательных методик визуализации (эластография, Histoscanning и др.)
- Подсчёт математических индексов (соотношение fPSA/PSA, PSA-плотность, PSA-кинетические параметры и др.)
- Комплексная мультифакториальная оценка с помощью регрессионных номограмм и искусственных нейронных сетей.

Первые два подхода, вероятно, являются перспективными, однако их быстрое внедрение в программу скрининга практически невозможно из-за их требовательности в плане финансовых вложений и того, что любой скрининг по определению подразумевает массовое обследование населения. Что касается подсчёта математических индексов, этот метод привлекателен ввиду своей простоты, но результаты проведённых исследований позволяют сделать вывод об их сомнительной диагностической ценности. В современных европейских рекомендациях указано, что данные индексы, а также различные изоформы и прекурсоры PSA (proPSA, комплексный PSA – cPSA, доброкачественный PSA – bPSA, интактный PSA – iPSA) имеют ограниченное значение в рутинной клинической практике [62].

Некоторые специалисты рассматривают низкую относительную концентрацию свободной фракции PSA как показание к биопсии простаты. Обычно за пороговый уровень свободного PSA принимается 15% от общего содержания этого онкомаркера в крови. В проспективном многоцентровом исследовании было показано, что РПЖ был обнаружен у 56% пациентов при соотношении fPSA/PSA менее 0.10, и лишь у 8% пациентов с fPSA/PSA более 0.25 [96]. Низкое содержание свободного PSA может иметь психологическое значение для врача и пациента как «повод» для выполнения биопсии простаты, но навряд ли это решение обосновано с точки зрения патологической физиологии. Дело в том, что PSA обладает биохимическим сходством с α -химотрипсином и, попадая в кровь, он через некоторое время связывается α 1-антихимотрипсином и ингибитором α 1-протеиназ, блокирующими его протеиназные свойства. Таким

образом, концентрация свободного PSA в большей степени зависит от содержания в крови веществ с антипротеолитической активностью и времени, прошедшего с момента выброса PSA в кровоток, чем от морфологической структуры простаты. Истинная ценность свободного PSA как диагностического маркера заключается в том, что период полуэлиминации свободного PSA в крови составляет всего 110 минут, в то время как период полувыведения «общего» PSA – около 2-3 суток [131]. Поэтому определение свободной фракции PSA не решает полностью проблему «серой зоны», но полезно в тех случаях, когда нужно дифференцировать истинно высокий уровень PSA от искусственно повышенных значений в крови, полученной вскоре после ПРИ, ТРУЗИ, эякуляции, клизмы и др.

Считается, что анализ крови на свободный PSA ненадёжен ввиду того, что PSA, не связанный с белками, нестабилен при температуре выше 4°C, лабораторные тест-системы для определения его уровня недостаточно стандартизованы. При большом объёме простаты, обусловленном сопутствующей доброкачественной гиперплазией, ценность соотношения свободного и общего PSA снижается из-за «эффекта разведения». Уровень свободного PSA является клинически незначимым у пациентов с общей концентрацией PSA более 10 нг/мл. Таким образом, доля свободного PSA не оправдывает себя как самостоятельный скрининг-тест на РПЖ, несмотря на свою относительную дешевизну, хотя этот параметр имеет смысл рассматривать в совокупности с другими клинико-биохимическими данными.

Вероятно, всё же, что оптимальным вариантом совершенствования механизма PSA-скрининга является разработка номограмм и искусственных нейронных сетей (ИНС) [53, 144].

Номограммы являются удобным инструментом для комплексной оценки клинической информации. Однако, они основаны на статистическом регрессионном анализе, который основан на обнаружении линейных и

простейших нелинейных взаимосвязей в массиве переменных. «Статистический шум», который неизбежен при работе с реальными клиническими данными, снижает точность прогноза номограмм [143].

ИНС, которые по сути являются одной из относительно простых форм искусственного интеллекта, идеальны для анализа нелинейных взаимоотношений между переменными, которые необходимо оценивать при определении показаний к ТРБ простаты. Надлежащим образом обученные ИНС превосходят регрессионные номограммы в предиктивной ценности. ИНС подвергаются и определённой критике, основанной на результатах внешней валидации и сравнению с номограммами, но это лишь делает дальнейшее их изучение более интригующим [17, 31, 51, 91].

Критика в адрес PSA-базированного скрининга частично основывается на данных о гипердиагностике малоактивных форм рака, об отсутствии положительного эффекта от лечения (benefit from treatment) неагрессивной аденокарциномы у пациентов с малой продолжительностью жизни, экономической неэффективности и негативном влиянии на качество жизни чрезмерно активного лечения РПЖ. Следовательно, оптимизация механизма скрининга подразумевает разработку метода, способного на добиопсийном этапе предсказывать уровень онкологического риска аденокарциномы, в случае большой вероятности её обнаружения [160]. Это позволило бы отказаться от выполнения ТРБ простаты у ряда пациентов, оградив их от возможных осложнений самой процедуры и избыточно агрессивного лечения, снизив при этом нагрузку на лечебно-профилактические учреждения [175]. Разумеется, это оправдано только в тех случаях, когда мы не ожидаем пользы от лечения малоагрессивного рака простаты (категория низкого риска по Д'Амико). Идеальный вспомогательный инструмент для PSA-скрининга должен прогнозировать принадлежность рака к той или иной группе онкологического риска по Д'Амико, либо его клиническую значимость, в чём могут помочь критерии активного наблюдения Эпштейна или Клотца [119, 157].

В этом аспекте также большое практическое значение могут иметь ИНС, способные при обработке клинических данных давать несколько выходных переменных. Возможна разработка ИНС, которая будет обладать предиктивной способностью не только в отношении риска РПЖ, но и в отношении его потенциальной степени дифференцировки [52]. Здесь могут помочь вышеупомянутые параметры PSA-кинетики, такие как время удвоения PSA и скорость прироста PSA, в качестве входных переменных ИНС. Несмотря на неубедительность их самостоятельной эффективности в качестве инструмента для предсказания результата первичной биопсии, существуют исследования, в которых отмечена взаимосвязь между PSA-кинетическими показателями и степенью злокачественности аденокарциномы простаты, выраженностью её ответа на хирургическое и лучевое лечение [1, 2, 4].

Важным этапом подготовки пациентов к радикальной простатэктомии является уточнение стадии опухоли. Окончательная стадия первичной опухоли по индексу Т возможна только после исследования препарата, полученного при радикальной операции. Группой авторов из Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова был предложен алгоритм дооперационной дифференциальной диагностики локализованного и местно-распространённого РПЖ. Это даёт основания предполагать, что возможно создание ИНС, способной предполагать стадию pT, что будет полезным в планировании оперативного вмешательства. Ещё одним важным моментом является то, что радикальная простатэктомия противопоказана при наличии отдалённых метастазов (M1a-c). Вопрос в том, насколько глубоким должно быть обследование кандидатов для радикальной простатэктомии. Высокий уровень PSA может говорить о наличии отдалённых метастазов, но прямым показанием к назначению дополнительных методов исследования не является. Если инструмент, основанный на ИНС, будет способен на основании уровня PSA и других клинических признаков предполагать индекс M, это может помочь в принятии решения относительно необходимости применения

дорогостоящих дополнительных методов исследования, таких как остеосцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография. Потенциально входными переменными для такой ИНС могут служить уровни щелочной и кислой фосфатазы в сыворотке крови, так как между этими параметрами и наличием метастазов РПЖ существует установленная взаимосвязь.

«Обязательным» набором входных параметров для искусственной нейронной сети считаются концентрация свободного и общего PSA, объём простаты, данные ПРИ и возраст пациента. Даже такие, относительно примитивные ИНС превосходят по чувствительности и специфичности обычную клиническую интерпретацию уровня PSA и других параметров. Возможно, это является результатом своеобразного «гештальт-эффекта», обусловленного комплексной программной оценкой этих данных с помощью искусственного интеллекта [34].

Хотя результаты исследований, затрагивающих возможность активного применения ИНС в скрининге на РПЖ, остаются неоднозначными, в некоторых из них демонстрируется достаточно высокая предиктивная ценность. В ряде других делается попытка доказать их недостаточную эффективность в сравнении с регрессионными математическими методами [34, 91, 94]. Неудовлетворительные результаты использования ИНС могут частично объясняться тем, что при прогнозировании результата пункционной биопсии простаты взаимосвязи между предикторами и выходными переменными относительно просты, тогда как ИНС наиболее эффективны при выявлении сложных нелинейных взаимодействий. Увеличение количества входных предикторных переменных повышает сложность математической модели и может привести к большей результативности ИНС. Поэтому имеет смысл внедрение в основанные на ИНС модели большего количества параметров, таких как PSA-кинетические показатели (время удвоения и скорость прироста PSA) и плотность PSA [148, 149]. Как было уже отмечено выше, клиническая ценность этих параметров спорна и рядом исследователей и экспертных панелей признаётся

невысокой. Поэтому включение их в ИНС с последующим определением веса переменных позволит уточнить их значимость.

Учитывая значимое влияние ингибиторов 5 α -редуктазы на уровень PSA и ту роль, которую они играют в проблеме серой зоны PSA, целесообразно разрабатывать ИНС, учитывающие фармакологический анамнез пациента.

Общеизвестно, что простата является гормоночувствительным органом, а РПЖ – гормонозависимым заболеванием. Тестостерон провоцирует пролиферацию клеток аденокарциномы простаты и стимулирует прогрессию РПЖ, что доказывается быстрым достижением клинического эффекта при использовании различных форм андрогенной депривации у пациентов с этим заболеванием. В то же время РПЖ практически не наблюдается у молодых лиц мужского пола с пиковой андрогенной активностью, и прямой канцерогенный эффект тестостерона в отношении РПЖ не доказан. Известна сатурационная модель взаимосвязи между РПЖ и уровнем тестостерона в крови, согласно которой простата «насыщена» андрогенами при любом некастрационном уровне мужских половых гормонов. Это означает, что риск развития РПЖ одинаков при любом уровне тестостерона в диапазоне физиологических значений. Небезынтересны сообщения о взаимосвязи между содержанием тестостерона в крови и степенью дифференцировки клеток аденокарциномы простаты. Парадоксально, но некоторыми исследователями отмечено, что у мужчин с низким уровнем андрогенов в крови чаще встречаются низкодифференцированные формы РПЖ, характеризующиеся более агрессивным течением. Это делает обоснованным включение уровня тестостерона в предиктивные модели, направленные на выявление клинически значимого РПЖ.

Не следует забывать и о факторах образа жизни, оказывающих влияние на риск развития РПЖ, таких как табакокурение и употребление алкоголя. Их общий канцерогенный эффект давно доказан и практически не обсуждается. В случае с РПЖ он усугубляется тем, что некоторые компоненты табачного дыма и

спиртных напитков приводят к гормональной дисрегуляции, относясь к широкому классу химических соединений, известных как «эндокринные дизраптеры». Это экзогенные вещества, нарушающие функционирование эндокринной системы и метаболизм гормонов у млекопитающих. Как уже было указано выше, простата является гормоночувствительным органом, а потому влияние этих соединений приносит дополнительный риск малигнизации. Очевидно, что анамнестические сведения о привычных интоксикациях должны быть учтены предиктивной моделью, оценивающей риск наличия РПЖ.

1.2 Анестезия при биопсии простаты

Биопсия простаты – одна из наиболее часто выполняющихся урологических процедур, относящихся к разряду малых оперативных вмешательств. Это рутинная процедура, от правильного выполнения которой зависит судьба пациента с подозрением на РПЖ [43]. Немаловажным техническим аспектом выполнения биопсии простаты является анестезия. Считается, что стенка прямой кишки выше зубчатой линии лишена болевых рецепторов, поэтому некоторые урологи пренебрегают использованием местных анестетиков при выполнении этой процедуры. Тем не менее, уровень расположения болевых рецепторов в стенке анального канала может быть предметом анатомических вариаций. Пункция простаты сама по себе также может быть достаточно болезненной. Многие пациенты испытывают дискомфорт и болевые ощущения во время трансректальной биопсии простаты, что в дальнейшем иногда провоцирует отказ от выполнения повторной биопсии при наличии к ней показаний. Боль при биопсии усугубляется при наличии у пациента таких заболеваний, как геморрой или трещины анального канала.

Этот вопрос особенно актуален у пациентов с промежуточным уровнем PSA. У этого контингента при гистологическом исследовании первичного биоптата нередко обнаруживаются различные аномальные паттерны, классифицируемые морфологами как предраковые – простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN) и атипическая мелкоацинарная

пролиферация (ASAP) [95]. Обнаружение этих морфологических вариантов наряду с персистирующим повышением уровня PSA является показанием к выполнению повторной биопсии простаты [62]. Выраженный дискомфорт при первичной биопсии снижает комплаентность пациентов и нередко заставляет их избегать врачебного контроля и последующих инвазивных манипуляций. Таким образом, у этих пациентов относительно велик риск несвоевременной диагностики РПЖ в симптоматической стадии, на которой лечение имеет заведомо худший результат. Достижение адекватного обезболивания при биопсии простаты является простым и приемлемым способом снижения этого риска.

Любой пациент имеет право ожидать, что назначенная ему инвазивная процедура будет минимально болезненной, особенно если дело касается деликатных манипуляций в аногенитальной области. Комфорт пациента является обязательным условием успешности выполнения трансректальной биопсии простаты.

Введение ультразвукового зонда часто недооценивается как один из источников боли при биопсии. Очень важна лубрикация инструментов, вводимых в прямую кишку. Бесспорно, необходимо минимизировать травмирующую силу трения при введении инструмента через анальный канал. При этом ценность лубрикантов с добавлением местных анестетиков не была чётко обоснована и доказана. Оптимальным вариантом являются контактные гели на водной основе, пригодные для ультразвукового исследования, так как биопсия простаты в настоящее время чаще всего проводится под ультрасонографическим контролем.

Большинство современных ректальных ультразвуковых зондов относительно малы в диаметре (часто - не толще пальца), а их введение, как правило, переносится пациентами достаточно легко. Использование таких зондов, умеренная лубрикация датчика, уменьшающая силу трения при введении, и негрубая техника позволяют существенно снизить болезненность этого этапа биопсии. Тем не менее, даже соблюдение этих условий не всегда избавляет от

боли пациентов с анальными трещинами и геморроем. Не следует забывать и то, что при биопсии простаты, в отличие от стандартного трансректального ультразвукового исследования, к корпусу зонда фиксируется насадка для проведения биопсийной иглы. В то время как сам зонд имеет обтекаемую форму, призванную уменьшить антифизиологический характер процедуры введения его в прямую кишку, насадки, в зависимости от модели, могут нарушать конгруэнтную геометрию ультразвукового датчика, усугубляя травматичность биопсии. В целом, эту проблему следует считать нерешённой. Сообщается, что после внедрения местной простатической анестезии дискомфорт, ассоциированный с помещением датчика в прямую кишку, пациенты стали воспринимать в два раза тяжелее, чем боль, связанную непосредственно с биопсией, поскольку с ней удаётся довольно успешно справляться с помощью перипростатической блокады. Попытки выполнения сфинктерной анальгезии давали смешанные результаты [45].

Частые неудовлетворительные результаты анестезии области сфинктера объясняются круговым ходом нижнего прямокишечного нерва. Он выходит из канала Алькока и разделяется на ветви под мышцей поднимающей задний проход. Для того, чтобы обеспечить адекватную анестезию с помощью блокады этого нерва, потребовалось бы произвести столько инъекций, что этот процесс был бы более болезненным, чем введение ультразвукового зонда в прямую кишку. Описывались также такие методы как топическое нанесение анестетиков, применение диклофенака в форме суппозиториев [68]. Однако, использование нестероидных противовоспалительных средств в качестве анальгезирующих препаратов при биопсии простаты не рекомендуется. Более того, если пациент постоянно получает их по каким-либо показаниям, необходима их отмена за 5-7 дней до биопсии простаты из-за риска геморрагических осложнений.

Трансректальная биопсия простаты под ультразвуковым наведением является одной из наиболее часто выполняемых процедур, выполняемых урологами. За последние десять лет наиболее существенным прорывом в технике

выполнении этой манипуляции стала возможность осуществления местной анестезии у подвергающихся ей пациентов.

Инъекция раствора местного анестетика в область промежности была стандартом, когда широко выполнялась трансперинеальная биопсия простаты [35]. После того как трансректальный доступ для биопсии простаты получил большое распространение, урологи стали отказываться от анестезии при ней, поскольку слизистая прямой кишки недоступна для прямой инъекции. Способствовал этому и тот факт, что прямая кишка обычно нечувствительна выше зубчатой линии.

Изначально процедура биопсии подразумевала забор ограниченного количества материала из узла в простате, но в 1989 году Ходж и Стейми изменили этот подход, предложив методику секстантной биопсии, которая вскоре была принята как стандартная большинством урологов. Она подразумевает биопсию из шести точек, и к моменту шестой пункции многие пациенты сообщали о болевых ощущениях [71].

Со временем стала считаться стандартной схема биопсии с забором материала из 8-14 участков, и без обезболивания многие пациенты стали выражать своё недовольство процедурой. Часто урологи продолжали считать, что биопсия простаты безболезненна, но 96% пациентов с этим согласны не были. В одном из исследований 20% пациентов сообщили, что откажутся от повторного выполнения биопсии, если им не будет предложена анестезия [161].

Большинство урологов отмечают, что гораздо проще убедить пациента пройти первичную биопсию простаты, чем убедить пациента пройти её повторно. Были опубликованы данные о том, что треть пациентов отказываются от рекомендованной им повторной биопсии из-за испытанной боли.

В 1996 году Нэш и соавторы описали методику местной анестезии при биопсии простаты с помощью перипростатической блокады [116]. Однако, вплоть до того как Солоуэй и Обек опубликовали в 2000 году собственные данные,

подтверждающие результаты исследования Нэша, немногие урологи предпочли внести соответствующие изменения в технику выполнения биопсии [107]. В настоящее время более 45 исследований подтвердили эффективность перипростатической блокады как метода обезболивания при биопсии простаты. Лишь в одном исследовании сообщалось о неудовлетворительных результатах применения этой методики; однако, в этой работе блокада выполнялась в проекции верхушки семенного пузырька, что объясняет недостаточную её эффективность [97].

Именно перипростатическая анестезия признаётся «золотым стандартом» обезболивания при биопсии простаты многими специалистами. Для выполнения перипростатической нервной блокады необходимо ввести раствор местного анестетика через иглу, которая должна быть нацелена в борозду между простатой и семенным пузырьком под контролем ультразвукового датчика, поочерёдно с двух сторон. Эта область определяется ультрасонографически как белая (гиперэхогенная) пирамидоподобная зона, которая была названа авторами методики зоной «горы Эверест» из-за некоторого визуального сходства с заснеженной горной вершиной (отсюда название метода анестезии – Everest). Жировая клетчатка в этой области позволяет идентифицировать её при трансректальном ультразвуковом исследовании.

Нередко возникают трудности при выполнении проводниковой анестезии по методу Everest, которые связаны с плохой визуализацией соответствующей зоны. Причиной этого может быть недостаточное продвижение ультразвукового зонда в прямую кишку и неправильные манипуляции ручкой зонда при попытке получить изображение латеральных отделов простаты. Как правило, эти ошибки являются следствием недостаточного опыта исполнителя процедуры и специальной коррекции не требуют.

Введение 5 мл раствора местного анестетика (лидокаина или бупивакаина) создаёт жидкостную гипоэхогенную зону в области Everest, которую можно

воспринимать как ультрасонографический эквивалент «лимонной корки», возникающей при инфильтрационной анестезии кожных покровов. Этот ультразвуковой симптом свидетельствует о том, что анестетический агент достиг перипростатических нервов. Затем в обычном порядке выполняется ультразвуковое сканирование и биопсия. Делать паузу перед пункционной биопсией простаты не нужно, так как эффект от введения лидокаина развивается практически моментально.

В большинстве работ упоминается об использовании лидокаина, местного анестетика с коротким эффектом, но некоторые исследователи продемонстрировали одинаковую эффективность инъекции бупивакаина («Маркаин») и комбинации бупивакаина с лидокаином по сравнению с одним лишь лидокаином. Развитие эффекта при этом настолько же быстрое, как и при инъекции лидокаина. Бупивакин является более дорогим препаратом, длительность его анестетического эффекта достигает максимально 5 часов по сравнению с 75 минутами для лидокаина. Однако, клиническая польза от применения бупивакаина не была доказана. Возможно, этот препарат может быть полезен для достижения местной анестезии при более длительных вмешательствах на простате [174].

Солоуэй и Обек, описавшие ультразвуковую «лимонную корку» как симптом попадания анестетика в перипростатический нервный пучок, предлагали выполнение трёх отдельных инъекций на каждой стороне для достижения адекватной аналгезии. Вопрос о выборе оптимального места для инъекции остаётся спорным, но по данным этих авторов место вкола иглы не принципиально для развития эффекта от блокады. Если раствор анестетика проходит вдоль нерва и наблюдается соответствующий ультрасонографический симптом, можно ожидать достижения аналгезии, независимо от того, через какую точку была выполнена инъекция.

Хотя некоторые авторы предлагают выполнять несколько инъекций с каждой стороны, анестезия обеспечивается проникновением раствора вдоль сосудисто-нервных пучков между простатой и прямой кишкой с двух сторон. Если раствор распространяется каудально вдоль нервов, достигается обезболивание, и при этом неважно, выполнялась одна инъекция или несколько [28]. Ключевым моментом является обнаружение нужного слоя при пункции в зоне Everest. При правильном попадании раствор продвигается каудально, а пространство между простатой и прямой кишкой утолщается.

Подавляющее большинство описаний успешной перипростатической блокады включали в себя инъекции в области базальной части простаты. Некоторые авторы описывали вариации в проведении этой процедуры, например, с инъекциями в апикальной части простаты с двух сторон, с прямыми инъекциями в простату или с одиночной инъекцией по средней линии на уровне верхушки железы. Согласно опубликованным данным, все эти вариации могут обеспечить надёжную и равным образом эффективную анальгезию независимо от количества инъекций. Единственным условием эффективности блокады во всех случаях остаётся распространение раствора анестетика вдоль перипростатических нервов [124].

Учитывая то, что наиболее болезненным является забор материала из апикальной части простаты по сравнению с другими её отделами, был предложен метод с введением анестетика в стенку прямой кишки в области верхушки простаты или в латеральных по отношению к ней участках. Это позволяет достичь дополнительного обезболивания в данной чувствительной зоне. Однако, сравнительно большая болезненность при биопсии в апикальной части простаты связана не с чувствительностью верхушки железы как таковой. Джонс и Зиппе установили, что интенсивная боль при пункции в области верхушки простаты связана с раздражением ноцицептивных волокон, исходящих от анального сфинктера, не являясь по своей сути простатической [82]. Избежать болевых ощущений при апикальной биопсии призван предварительный тест

чувствительности стенки прямой кишки, который проводится путём прикосновения иглы к её поверхности на разных уровнях, постепенно смещая зону уколов вверх с шагом 1-2 миллиметра, с целью определения границы чувствительных и нечувствительных участков слизистой. Биопсию в дальнейшем стараются проводить, вводя иглу через менее чувствительные зоны, в которых не проходят анальные болевые волокна.

К сожалению, при этом нередко возникает ситуация, когда иглу после вкола выше зубчатой линии продвигают в краниальном направлении, её траектория идёт через середину простаты, что препятствует адекватной апикальной биопсии. Такая траектория фактически исключает забор материала из периферической зоны и переднего рога. Отклоняя зонд в краниодорсальном направлении, можно добиться каудального смещения слизистой прямой кишки. Это позволяет выполнить апикальную биопсию безболезненно, минуя афферентные нервные волокна. Этот приём должен выполняться с осторожностью, чтобы не допустить режущего движения иглой вблизи сосудов венозного сплетения прямой кишки. Кончик иглы должен служить точкой опоры, чтобы её движение было колющим, а сама пункция - безболезненной и безопасной.

Биопсия в апикальной части простаты критически важна из-за большой частоты обнаружения рака в этой области, особенно в переднем сегменте верхушки. Эта зона называется «передним рогом» из-за своеобразной формы, которую она принимает, огибая переходную зону простаты. В исследованиях, проведённых Meng и другими исследователями, показано, что передний рог – наиболее частая локализация аденокарциномы, пропущенной при первичной биопсии с ложноотрицательным результатом [110]. Эти авторы утверждают, что причинами ложноотрицательного результата в этих случаях выступают два фактора:

- Топографический фактор: передний рог является трудной мишенью для забора материала, особенно при использовании ультразвукового датчика с боковым излучателем.
- Ятрогенный фактор: некоторые урологи избегают апикальной биопсии из-за убеждённости в том, что она будет для пациента особенно болезненной.

Что касается методики с одиночной инъекцией в апикальной части по средней линии, она является наиболее трудной в плане достижения надёжной и эффективной анальгезии. Добиться равномерного билатерального распространения анестетика трудно, но в большинстве случаев возможно. Таким же образом примерно в половине случаев можно обеспечить распространение анестезирующего раствора в контралатеральный сосудисто-нервный пучок при односторонней инъекции в базальной зоне Everest или в апикальной части простаты.

На основании этих наблюдений можно сделать вывод о том, что такие технические тонкости как место и количество инъекций могут оказывать лишь минимальное влияние на эффективность процедуры. Основное условие – билатеральное распространение анестетика в проекции перипростатических сосудисто-нервных пучков. Тем не менее, зона Everest в базальной части простаты является самым крупным и ультрасонографически заметным участком для введения анестетика, а потому классическая методика Everest остаётся наиболее предпочтительной ввиду удобства выполнения.

В недавнем рандомизированном исследовании был продемонстрирован сопоставимый уровень анальгезии при апикальной блокаде с введением 5 мл раствора лидокаина и при базальной блокаде с введением 5 мл раствора лидокаина с двух сторон. Те же пациенты были рандомизированы на предмет получения дополнительной интрапростатической инъекции раствора лидокаина; как оказалось, в этих случаях наблюдались более благоприятные результаты по визуальной аналоговой шкале боли, что было статистически значимо. Несмотря

на это, авторы рекомендуют использовать обе эти методики только в качестве дополнения к классической блокаде в области основания простаты [28].

Не сообщалось о каких-либо серьёзных осложнениях, связанных с выполнением перипростатической блокады. Теоретически, инъекция в проекции перипростатических сосудисто-нервных пучков может затруднить нервосбережение при позадилоной радикальной простатэктомии. Однако, этого не наблюдалось в двух опубликованных исследованиях, в которых затрагивался данный вопрос; в них 650 пациентов подвергались оперативному лечению после биопсии простаты с использованием перипростатической блокады [32, 162].

Две дополнительных инъекции через слизистую прямой кишки могут увеличить риск инфекции или кровотечения. В большинстве исследований этот риск не подтвердился [132]. Только в одной публикации сообщалось об увеличении частоты бактериурии при использовании перипростатической блокады, а также о двух случаях клинически выраженной инфекции мочевыводящих путей. В том же исследовании демонстрировалась меньшая частота и выраженность ректоррагии после биопсии простаты с перипростатической блокадой. Авторы объяснили возросшую частоту бактериурии двумя дополнительными пункциями через слизистую прямой кишки, а уменьшение выраженности кровотечения – уменьшением дискомфорта при выполнении биопсии. В других исследованиях также не демонстрировалось увеличения частоты ректоррагии [101].

В проспективном исследовании, проведённом в Турции с участием 200 пациентов, не было отмечено серьёзных осложнений, ассоциированных с перипростатической блокадой. Зафиксирован ряд малых осложнений, самым частым из которых была боль, вызванная пункцией иглой для проведения местной анестезии (в 27% случаев). Также отмечены были необходимость повторных инъекций во время процедуры биопсии (4.5%), симптомы системной токсичности лидокаина (2%), недержание мочи (1.5%) и ухудшение качества

ультрасонографической картины из-за диффузии анестетического раствора (1%). Увеличение васкуляризации в перипростатической области через 2 недели после биопсии простаты с блокадой встречалось нечасто (2%) [173].

Перечень других возможных методов обезболивания включает в себя топическое нанесение геля с местным анестетиком и интрапростатические инъекции раствора местного анестетика [128]. Однако, лучше всего себя зарекомендовала именно перипростатическая блокада.

До того как она была описана, единственным надёжным методом обезболивания при биопсии простаты была общая или регионарная анестезия. В некоторых центрах, особенно в Европе, продолжают применять наркоз и регионарную анестезию, а иногда используют закись азота с анальгетической целью. Тем не менее, стоимость, затрата технических ресурсов операционной и оформление соответствующей документации навряд ли оправдываются в случае биопсии простаты. К тому же, в этом случае исключается амбулаторный вариант проведения этой процедуры.

Что касается ректального введения лидокаина, рядом авторов сообщалось об эффективности этого метода, но большинство исследователей не обнаружили выраженного положительного эффекта. В общем, ректальное введение местных анестетиков с теоретической точки зрения выглядит малообоснованным. Многие препараты применяются в форме суппозиторий, но их фармакокинетика подразумевает всасывание действующего вещества с попаданием его в геморроидальный кровоток или поверхностное топическое действие. Следовательно, представляется маловероятным, что анестетик при ректальном введении проникнет через стенку прямой кишки и инфильтрирует перипростатические нервы. Обезболивание самой прямой кишки при топическом воздействии местного анестетика также не имеет особого смысла из-за уже упомянутых особенностей распределения ноцицепторов в стенке этого органа.

Топическая анестезия с помощью крема, содержащего прилокаин и лидокаин, нанесённого на анальное отверстие, анальный канал и переднюю стенку прямой кишки, может уменьшить болевые ощущения во время введения зонда и осуществления перипростатической блокады. Рандомизированное исследование продемонстрировало улучшение результатов по данным визуальной аналоговой шкалы боли в этих двух временных точках, но не показало, что этот метод уменьшает боль во время самой биопсии [128].

Эти препараты потенциально уменьшают болевую импульсацию, осуществляемую по ректальным нервным волокнам, но болевые рецепторы отсутствуют выше зубчатой линии у большинства пациентов, из-за чего эти нервные волокна не участвуют в афферентной иннервации в участках выполнения биопсии. Тем не менее, было выявлено, что некоторые пациенты могут ощущать боль при раздражении слизистой прямой кишки из-за атипического расположения ноцицепторов выше зубчатой линии. Количество таких пациентов невелико; свидетельством этому служит то, что ректальное введение лидокаина не уменьшает дискомфорт при выполнении биопсии простаты более чем в 99.5% случаев [78].

1.3 Вспомогательные методы визуализации при биопсии простаты

Традиционным и, к несчастью, до сих пор активно применяемым в России вариантом выполнения биопсии простаты является так называемая «биопсия под контролем пальца». В случае обнаружения пальпируемого опухолевого очага в простате оператор старается взять ткань именно из такого участка. В большинстве же случаев такая биопсия выполняется фактически вслепую. При промежуточных значениях концентрации PSA крови выполнение биопсии с пальцевым «наведением» неприемлемо из-за невозможности адекватного определения участков, подозрительных на РПЖ. Ранняя диагностика РПЖ при таком варианте биопсии простаты невозможна; её роль сводится, как правило, лишь к получению материала для гистологической верификации заведомо известного диагноза.

Ультразвуковое исследование простаты широко применяют в диагностике РПЖ. Трансабдоминальный доступ для выполнения ультразвукового сканирования простаты не зарекомендовал себя, так как не позволяет адекватно оценить состояние паренхимы железы, семенных пузырьков, парапростатической клетчатки и стенки прямой кишки. Наилучшим вариантом доступа для выполнения этой диагностической процедуры остаётся трансректальный. Наиболее важно то, что трансректальная ультрасонография может сочетаться с биопсией простаты в различных её вариантах. В значительной степени онкоурология своими успехами в разработке методов радикального лечения РПЖ обязана именно биопсии под УЗ-наведением, сделавшей возможным раннее выявление этого заболевания.

Как правило, при ультразвуковом исследовании очаги РПЖ имеют гипоехогенный характер и обнаруживаются в периферической или транзитной зонах органа. В то же время они могут быть представлены как изоэхогенные (в 39% случаев) и гиперэхогенные (около 1%) участки. Обнаружена тенденция к меньшей степени дифференцировки клеток аденокарциномы в гипоехогенных узлах. Опухолевая ткань, состоящая из высокодифференцированных клеток, более похожая на нормальную, при УЗИ визуализируется как изоэхогенный очаг, по ультразвуковым характеристикам так же приближенный к здоровой паренхиме простаты. По некоторым данным, если выполнять биопсию простаты только из гипоехогенных участков, можно пропустить 25-50% случаев РПЖ. С другой стороны, рак в изоэхогенных зонах, предположительно, будет иметь сумму баллов Глисона равную 6, что с большой долей вероятности отнесёт его к категории клинически незначимого [13].

Существует ряд прямых и косвенных ультрасонографических признаков, указывающих на возможность наличия РПЖ, среди которых наличие, форма и контур узловых образований, деформация контура простаты и её капсулы, изменение эхогенности семенных пузырьков и т.д. [13, 56]. Важным моментом является то, что простату необходимо сканировать в двух проекциях. При

использовании только сагиттальной или только поперечной проекции критические диагностические находки могут быть пропущены [57]. Эта задача облегчается применением биплановых датчиков, позволяющих одновременно получить и сопоставить два изображения. Интересной возможностью является выполнение биопсии простаты с биплановым наведением.

Минимальный диаметр опухоли простаты, выявляемой при трансректальном ультразвуковом сканировании, составляет около 0.5 см, что значительно меньше, чем минимальный очаг, обнаруживаемый с помощью пальпации. И всё же, при бессимптомном РПЖ трансректальное УЗИ в стандартном режиме серой шкалы по самым благоприятным оценкам имеет чувствительность не выше 70%. Положительная предиктивная ценность УЗИ при выявлении подозрительного очага в переходной зоне составляет лишь 19%.

Невысокие чувствительность и специфичность ультрасонографии при выявлении небольших по объёму очагов РПЖ, для которых типичен уровень PSA до 10 нг/мл, требуют применения вспомогательных методов наведения при пункционной биопсии простаты.

Одной из таких вспомогательных методик является цветная доплерография. Выделяют три основных типа ультразвуковой картины при выполнении сканирования в режиме цветного доплеровского картирования. При первом типе во всех сечениях органа нормально распределены цветовые сигналы, чётко визуализируется центральный сосудистый комплекс и капсулярные сосуды, отсутствуют зоны патологического усиления кровотока; при этом варианте доплерографической картины вероятность РПЖ наименее высока. При втором типе распределения сосудов наблюдаются отдельные очаги гиперваскуляризации, что может соответствовать промежуточному риску наличия РПЖ. Для третьего типа доплерографической картины характерна хаотичная васкуляризация в паренхиме простаты с диффузным усилением кровотока в перипростатической жировой клетчатке; с большой вероятностью это свидетельствует о поздней

стадии РПЖ с возможным экстракапсулярным распространением. Есть мнение, что такие изменения при цветовой доплерографии не являются специфичными для РПЖ и могут сопровождать ДГПЖ, либо быть следствием хронических воспалительных изменений в ткани железы [64]. Несколько затрудняют диагностику РПЖ однотипность изменений структуры её паренхимы и ангиоархитектоники при различных патофизиологических процессах, а также тенденция к сочетанию нескольких заболеваний в пределах одного, относительно небольшого по объёму органа (к примеру, РПЖ на фоне ДГПЖ и хронического простатита). И всё же, трансректальная доплерография имеет ряд диагностических преимуществ перед обычным ультразвуковым исследованием [136]. В крупном исследовании F. Cornud была показана некоторая взаимосвязь между степенью васкуляризации аденокарциномы и суммой баллов по шкале Глисона, но всё же сделан вывод о том, что цветное доплеровское картирование не меняет существенным образом тактику выполнения биопсии простаты [55].

Существуют указания на то, что энергетическая доплерография имеет ряд преимуществ перед стандартным цветным доплеровским картированием в диагностике заболеваний простаты. В отличие от него, энергетическое доплеровское сканирование не даёт информации о направлении и скорости кровотока, указывая только на сам факт его наличия; зато этот метод более чувствителен в выявлении мелкокалиберного капиллярного кровотока. Предположительно, этот режим в большей степени соответствует задаче ранней диагностики РПЖ, так как позволяет обнаружить мелкие очаги неопластической гиперваскуляризации. В то же время встречаются и аваскулярные очаги рака, поэтому метод энергетической доплерографии в первичной диагностике РПЖ остаётся неоднозначным и требующим дальнейшего изучения [25, 94, 136].

Другими интересными вспомогательными визуализационными методиками являются ультразвуковая эластография и ультрасонография с контрастным усилением [153, 165]. По некоторым данным, они способны существенно увеличить чувствительность ультразвукового исследования в первичной

диагностике РПЖ. Тем не менее, эластография в решении этой задачи пока носит экспериментальный характер, а эхоконтрастные препараты в России пока официально не зарегистрированы.

Важным методом в диагностике и стадировании РПЖ является ядерная магнитно-резонансная томография. Некоторыми авторами описана также потенциальная ценность рентгеновской компьютерной томографии в диагностике рака простаты, но этот метод не нашёл широкого применения [6]. МРТ простаты может выявлять клинически значимый РПЖ. Предиктивная ценность этого метода пока окончательно не ясна, но во многих случаях он позволяет определить локализованный РПЖ, вычислить объём узла аденокарциномы и проводить за ним динамическое наблюдение. Эти способности МРТ сделали осуществимым использование томографических изображений при выполнении прицельной биопсии простаты [130, 146].

Первое сообщение о применении МРТ для визуализации внутриорганно локализованного РПЖ было сделано Hricak в 1983 году. Авторы продемонстрировали, что при выполнении томографии на аппарате с магнитным полем 0.35 Тл злокачественная ткань простаты имеет более интенсивный сигнал, чем окружающая её доброкачественная ткань. Они сделали вывод о том, что «основной потенциал МРТ простаты заключается в её способности выявлять патологические очаги, ограниченные железой» [73].

Благодаря техническому прогрессу, с того времени стали доступны более мощные магниты, существенно возросло разрешение изображений, а также появились различные дополнительные методики, такие как динамическое контрастное усиление и диффузионно-взвешенный режим. В исследовании Hoenks, в которое вошли мужчины с персистирующим повышением уровня PSA после биопсии простаты с отрицательным результатом, мультипараметрическая стандартная (без эндоректальной катушки) МРТ на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл при последующей прицельной биопсии позволила выявить

в два раза больше случаев РПЖ, чем обычная биопсия с УЗ-наведением (выявляемость – 41% против 18%). В этом крупном исследовании с участием 265 пациентов 87% выявленных при МРТ опухолей были клинически значимыми. И наоборот, при МРТ-прицельной биопсии выявляемость клинически незначимого РПЖ должна быть ниже, чем при систематической слепой биопсии [72].

Сопоставление данных МРТ с результатом патогистологического исследования препарата радикальной простатэктомии показало, что локализация опухоли при МРТ существенно точнее, чем при пальцевом ректальном исследовании или слепой биопсии [79].

МРТ в режиме T1-взвешивания позволяет чётко различить границы между простатой, семенными пузырьками, жировой клетчаткой и стенкой прямой кишки, что делает этот режим полезным в определении стадии первичного процесса. T2-взвешенные изображения позволяют оценить структуру паренхимы простаты и выявить подозрительные низкоинтенсивные сигналы в периферии органа. Естественно, оба режима дополняют друг друга и вместе обеспечивают максимальную предиктивную ценность в отношении РПЖ. Однако, для цели диагностики РПЖ этот метод также не является идеальным, и, по данным некоторых авторов, его точность не превышает таковую у ТРУЗИ [176].

Интерпретация МРТ-изображений, выполненных перед повторной биопсией простаты, может быть затруднительной из-за того, что участки геморрагии могут визуализироваться как низкоинтенсивные зоны при T2-взвешивании. В таких случаях особенно важно одновременно оценивать T1 и T2-изображения.

В настоящее время активно изучается специально адаптированный для диагностики РПЖ протокол МРТ-исследования, известный как мультипараметрическая магнитно-резонансная томография малого таза. Этот вариант выполнения томографии подразумевает получение стандартных T1 и T2-взвешенных изображений, а также диффузионно-взвешенных изображений и

проведение динамического контрастирования. Именно этот режим превосходит на сегодняшний день все другие методы визуализации в диагностике локализованного РПЖ [92, 109]. Тем не менее, указывается на возможную нецелесообразность использования этого метода у кандидатов для первичной биопсии простаты [26, 137].

Доступно три метода МРТ-наведения при выполнении прицельной биопсии простаты: прямое МРТ-наведение непосредственно в туннеле томографа; комбинированная регистрация ранее полученных данных МРТ с УЗ-изображением в реальном времени с помощью программного обеспечения (“software fusion”); когнитивное наведение (“cognitive fusion”), при котором оператор просто нацеливает биопсийную иглу в зону простаты, где при ранее проведённой МРТ было обнаружено подозрительное очаговое образование [7, 79, 121]. У каждого метода есть свои недостатки и преимущества. На данный момент не опубликованы результаты проспективного сравнения этих трёх методов.

Биопсия с прямым МРТ-наведением выполняется «на месте», внутри туннеля томографа, специально обученным радиологом, который совмещает предыдущее томографическое изображение предполагаемой опухоли с изображением, полученным в реальном времени, чтобы подтвердить локализацию биопсийной иглы. Применяется трансректальный доступ. После забора каждого биопсийного столбика необходимо проводить повторное сканирование. Обычно при этом прицельно берут лишь несколько образцов ткани, пренебрегая систематической биопсией. Большой опыт прямой биопсии с МРТ-наведением был представлен группой голландских исследователей [138]. Преимуществами этого метода являются небольшая травматичность из-за отсутствия необходимости в систематической биопсии, точная локализация подозрительных очагов и малая выявляемость клинически незначимого рака. С другой стороны, невыполнение систематической биопсии из неизменённых участков простаты может иметь и неблагоприятные последствия — до сих пор никто не опроверг возможность существования МРТ-негативного клинически значимого РПЖ,

способного привести к ложно-отрицательному результату. Общий перечень недостатков методики включает в себя трудоёмкость, продолжительность и дороговизну. Возникает необходимость использования специального инструментария, лишённого металлических элементов. Представляется проблемой также длительность нахождения пациента в туннеле аппарата, так как для выполнения биопсии простаты с прямым МРТ-наведением требуется не менее двух сеансов сканирования.

Другой вариант – биопсия с наведением при помощи программно совмещённых изображений МРТ и ТРУЗИ. При этом оператор визуализирует простату в реальном времени с помощью УЗ-датчика по ставшей стандартной за последние несколько десятилетий методике. В это время МРТ-изображения, полученные при заведомо проведённом обследовании, загружаются в устройство и совмещаются с ультразвуковой картиной после соответствующей цифровой обработки [102]. Специальный аппарат (Invivo UroNav, Artemis и др.) выполняет синхронизацию ультрасонографического изображения и предварительно полученных данных МРТ. После этого оператор может идентифицировать участки-мишени, обозначенные ранее радиологом, и выполнить прицельную биопсию. Эта fusion-технология позволяет воссоздать трёхмерную модель простаты, в которой и происходит навигация с наведением. Недостатки метода включают в себя непрямой характер прицельной биопсии, необходимость приобретения дополнительного устройства и специализированного обучения оператора и радиолога. Тем не менее, МРТ-прицельная биопсия с помощью программного обеспечения может быть выполнена за несколько минут в амбулаторных условиях под местной анестезией, а основные технические моменты её выполнения остаются неизменными [89, 107]. Этот метод демонстрирует многообещающие результаты, но стоимость необходимого оборудования делает маловероятным его широкое внедрение в рутинную клиническую практику в ближайшие годы.

Когнитивная fusion-биопсия является простым и быстрым методом, не требующим дополнительного оборудования помимо магнитно-резонансного томографа и обычного аппарата для трансректального ультразвукового исследования [65]. Специального обучения для этой методики не требуется. По данным обширного обзора Moore когнитивная fusion-биопсия изучалась в 22 отдельных исследованиях [112]. Хотя данные по этому вопросу ограничены, когнитивная МРТ-биопсия, по всей видимости, позволяет достичь большей точности в установлении диагноза, чем обычная систематическая биопсия простаты.

Таким образом, легкодоступным и оправдывающим затраты вариантом выполнения биопсии простаты с использованием преимуществ, которые даёт МРТ, является биопсия с когнитивной регистрацией МРТ-изображения. При этом оператор, выполняющий биопсию, ориентируется на уже полученное МРТ-изображение. Такая методика организационно проста, хотя в большей степени, чем другие, является оператор-зависимой, так как требует опыта в интерпретации томографических снимков; именно «человеческий фактор» признан главным недостатком когнитивной fusion-биопсии [114]. Тем не менее, поскольку биопсия простаты является часто выполняемой операцией, можно предположить, что кривая обучения не является в этом случае большой проблемой.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Прогнозирование результата ТРБ предстательной железы

Рабочая гипотеза: инструмент, работающий на основе искусственной нейронной сети, обученной на данных собственной популяции пациентов, способен более эффективно прогнозировать результат биопсии простаты, чем калькуляторы риска, разработанные на основе регрессионных моделей и искусственных нейронных сетей, разработанных с использованием данных внешней популяции.

Основным инструментом для прогнозирования агрессивности рака простаты, использованным в этой части исследования, была искусственная нейронная сеть (ИНН), смоделированная в формате трёхслойного персептрона в программной среде JustNN v.4.0.

Входные переменные ИНН:

- возраст пациента (количественная переменная);
- семейный анамнез, отягощённый по РПЖ или летальному РПЖ (две логические переменные в формате «да / нет»);
- активное табакокурение (логическая переменная);
- уровень PSA крови и его свободной фракции (количественные переменные);
- объём простаты и PSA-плотность (количественные переменные);
- параметры PSA-кинетики (скорость прироста и время удвоения PSA как количественные переменные);
- уровень тестостерона крови (количественная переменная);
- изменения при пальцевом ректальном исследовании (логическая переменная);

- наличие характерных для рака изменений при трансректальной ультразвукографии и магнитно-резонансной томографии (логические переменные).

Выходные переменные ИНН:

- наличие или отсутствие РПЖ (логическая переменная);
- первичное и вторичное числа Глисона (количественные переменные; при предположении о наличии РПЖ);
- количество поражённых долей (количественная переменная; при предположении о наличии РПЖ);
- количество биопсийных столбиков, поражённых аденокарциномой (количественная переменная; при предположении о наличии РПЖ).

В итоге, на основании предсуществующих и прогнозируемых данных определялось соответствие или несоответствие опухоли критериям активного наблюдения Эпштейна, стадия первичной опухоли и группа риска РПЖ по версии National Comprehensive Cancer Network (NCCN), взятой из 3 версии руководства 2016 года [117].

Для обучения искусственных нейронных сетей использовалась информация из историй болезни 500 пациентов, которым в период 2012-2015 гг. выполнялась трансректальная биопсия простаты в онкологическом отделении КБ им. С.Р. Миротворцева СГМУ. Обучение производилось на протяжении не менее 2000000 циклов.

Валидация искусственных нейронных сетей производилась на основании данных 106 пациентов, которым производилась трансректальная биопсия в 2016 г. По результатам валидации были вычислены чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная предиктивная ценность для прогнозирования гистологической картины биоптата и, при выявлении аденокарциномы, соответствия опухоли критериям для активного наблюдения. Оценивалось

соответствие прогнозируемой и реальной стадии Т и группы риска по NCCN. В качестве реальной стадии Т учитывалась клиническая стадия (сТ), установленная по результатам ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии простаты в рамках дальнейшего обследования пациентов. Патогистологическую стадию (рТ) было решено не включать в финальный анализ для большей гомогенности результатов, так как значительная часть пациентов после верификации РПЖ подвергалась куративному лечению в виде дистанционной лучевой терапии или ультразвуковой аблации простаты, после которых установить рТ невозможно.

Под высокодифференцированным раком понимался только рак с суммой Глисона, равной 6 (3+3), учитывая то, что паттерны 1 и 2 неопределимы в ограниченном объеме материала, получаемом при тонкоигольной биопсии [66].

Для более простой интерпретации при сравнении параметров, характеризующих предиктивную способность анализируемых инструментов, вычислялась точность прогноза.

Проводилось сравнение ИНС со следующими прогностическими инструментами:

- Калькулятор риска «Prostate Cancer Prevention Trial Prostate Cancer Risk Calculator» (PCPTRC), основанный на регрессионном анализе и доступный в режиме online по следующему адресу:
<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>
- Искусственная нейронная сеть ProstataClass HCS 2008 / 4.2, доступная на интернет-сайте клиники Charite:
http://urologie.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc08/urologie/prostata_class/ann5/ann5.html

Для каждого метода по способу Vickers-Elkin были построены кривые принятия решений (decision curve analysis), в дальнейшем сравненные между собой [164].

2.2 Сравнение методов анестезии при биопсии простаты

Рабочая гипотеза №1: известные в настоящее время методы обезболивания при ТРБ простаты неравноценны в плане своей эффективности.

В исследование вошли 420 пациентов, подвергшихся биопсии простаты в клинике урологии СГМУ за период с 2014 по 2016 гг. Все биопсии выполнялись одним оператором. Пациенты были случайным образом распределены в три группы:

- 1) Группа №1 (n = 140) – пациентам ректально вводился местный анестетик в составе гелеобразного препарата.
- 2) Группа №2 (n = 140) – пациентам выполнялась анестезия с помощью перипростатической блокады под ультразвуковым наведением по классической методике Everest.
- 3) Группа №3 (n = 140) – пациентам выполнялась местная анестезия по собственной методике с введением анестезирующего раствора через кожу промежности. Пациент находился в положении лёжа на спине с разведёнными бёдрами. После обработки кожи промежности вводилась стандартная игла «Луер» на 1 часу, а затем на 11 часах условного циферблата на расстоянии ширины большого пальца от анального отверстия. По мере продвижения иглы вводилось по 20 мл 0.5%-ного раствора новокаина с каждой стороны.

Контрольную группу составили 102 пациента, которым была выполнена биопсия простаты без применения специфических методов анестезии в урологическом отделении ГАУЗ «Городская больница №1» г. Энгельса. Контроль

боли у этих пациентов достигался исключительно с помощью парентерального введения анальгетических препаратов (метамизол натрия, кеторолак и т.п.).

Эффективность анестезии оценивалась с помощью десятибалльной визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), где нулевая отметка соответствовала полному отсутствию болевых ощущений, а отметка «10» - невыносимым болевым ощущениям. Статистический анализ проводился по методу Краскелла-Уоллиса.

Особый контингент представляли пациенты, направленные в клинику урологии СГМУ из других центров, где им была выполнена биопсия простаты без применения специальных методов обезболивания с неинформативным результатом. Оценка эффективности методов анестезии у этих пациентов представляла определённый интерес, так как они могли более объективно оценить болезненность при выполнении биопсии, сопоставив её с предшествующим собственным опытом. Для этого им на следующие сутки после процедуры задавался вопрос: «Была ли проведённая биопсия менее болезненной по сравнению с предыдущей?»

Общее количество подобных пациентов составило 105 человек. Из них, 34 был введён анестезирующий гель в прямую кишку (группа №1), 44 выполнялась проводниковая анестезия по методу Everest (группа №2), 27 выполнялась анестезия по вышеописанной собственной методике (группа №3). Статистический анализ проводился с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 .

Кроме того, на следующий день после биопсии всем пациентам задавался вопрос, сформулированный следующим образом: «Учитывая болезненность проведённого вмешательства и испытанный дискомфорт, согласились бы Вы на повторную биопсию простаты без применения дополнительных методов обезболивания в случае её необходимости?» Сравнивалась частота получения фрагментированных, непригодных для гистологической интерпретации биоптатов (согласно констатации морфолога), а также частота развития осложнений в

группах. Пациентов просили дать утвердительный или отрицательный ответ. Статистический анализ проводился с помощью критерия согласия Пирсона (χ^2).

Рабочая гипотеза №2: эффективность методов анестезии при ТРБ простаты косвенно зависит от уровня PSA крови.

Чтобы сравнить эффективность методов анестезии в «серой зоне PSA» был проведён отдельный post hoc анализ в двух субпопуляциях пациентов: при уровне PSA до 10 нг/мл включительно ($n = 248$) и при уровне PSA выше 10 нг/мл ($n = 172$). Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1. Эффективность одного и того же метода анестезии оценивалась в разных субпопуляциях пациентов, выделенных в зависимости от уровня PSA. Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни.

Таблица 1 - Распределение пациентов по подгруппам в зависимости от уровня PSA

	Общая популяция пациентов	PSA $\leq$ 10 нг/мл	PSA $>$ 10 нг/мл
Группа №1	140	87	53
Группа №2	140	90	50
Группа №3	140	71	69
Всего	420	248	172

Рабочая гипотеза №3: эффективность различных методов анестезии при ТРБ простаты зависит от сопутствующих заболеваний прямой кишки и анального канала.

Произведена попытка оценки влияния хронических заболеваний прямой кишки и анального канала на степень дискомфорта пациента при выполнении трансректальной биопсии. Для этого был также выполнен post hoc анализ в двух

субпопуляциях пациентов: пациенты, страдающие геморроем и / или анальными трещинами ($n = 205$), и пациенты без таких заболеваний ($n = 59$). Вывод о наличии или отсутствии заболеваний анального канала и прямой кишки делался при сборе анамнеза и пальцевом ректальном исследовании. Распределение пациентов по группам представлено в таблице 1. Эффективность одного и того же метода анестезии оценивалась в разных субпопуляциях пациентов, выделенных в зависимости от наличия заболеваний прямой кишки. Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни.

Таблица 2 - Распределение пациентов по подгруппам в зависимости от сопутствующих заболеваний прямой кишки и анального канала

	Общая популяция пациентов	Пациенты без заболеваний прямой кишки и анального канала	Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями rectum
Группа №1	140	127	13
Группа №2	140	118	22
Группа №3	140	101	39
Всего	420	346	74

2.3 Сравнение методов наведения при биопсии простаты

Рабочая гипотеза №1: биопсия простаты с когнитивной МРТ-регистрацией обеспечивает лучшую выявляемость РПЖ по сравнению с биопсией под контролем пальца и биопсией со стандартным УЗ-наведением.

Для проверки данной гипотезы 420 пациентов, подвергшихся биопсии простаты в клинике урологии СГМУ за период с 2014 по 2016 гг., были разделены

на две группы в зависимости от того, проводилась ли им биопсия с когнитивным МРТ-контролем.

В первую группу вошли пациенты, которым либо не выполнялась МРТ малого таза до биопсии, либо при МРТ не выявлялось подозрительных очагов, что делало невозможным когнитивное МРТ-наведение ($n = 195$). Основными причинами невыполнения МРТ были финансовые соображения и избыточная масса тела пациентов. Этим пациентам выполнялась схематическая биопсия с забором материала из 12 точек.

Во вторую группу вошли пациенты, которым одним оператором выполнялась биопсия простаты с когнитивной МРТ-регистрацией ($n = 225$). У этих пациентов, помимо стандартной схематической биопсии из 12 точек, из подозрительных на МРТ участков бралось 2 участка ткани, помещаемых в дальнейшем в специально маркированный контейнер.

Третья группа была сформирована из пациентов урологического отделения ГАУЗ «Городская больница №1» г. Энгельса, которым биопсия простаты выполнялась под контролем ПРИ с забором материала из 6 точек ($n = 102$).

Главным оцениваемым результатом в этой части исследования была выявляемость РПЖ и клинически значимого РПЖ (КЗРПЖ), вычисленная в процентах. Под клинически значимым РПЖ здесь и далее понимались случаи заболевания, не соответствующие критериям Джонатана Эпштейна. Отдельно оценивалась выявляемость РПЖ в подгруппах пациентов с уровнем PSA менее 10 нг/мл включительно, так как выявление РПЖ наиболее проблематично именно в этой субпопуляции. Для второй группы определялась частота расхождения между гистологическим диагнозом в материале схематической биопсии и материале прицельной биопсии из подозрительных очагов.

Статистический анализ различий между группами выполнялся с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Рабочая гипотеза №2: биопсия простаты с УЗ-наведением с использованием режима энергетической доплерографии в реальном времени позволяет увеличить выявляемость РПЖ и снизить частоту геморрагических осложнений.

В этой части исследования пациенты были разделены на две группы:

- 1) Рабочая группа: 221 пациенту одним оператором выполнялась биопсия простаты из 12 точек с использованием режима энергетической доплерографии на аппарате B-K Medical Pro Focus.
- 2) Контрольная группа: 199 пациентам выполнялась стандартная биопсия простаты под УЗ-наведением с забором материала из 12 точек.

В данном анализе не учитывался материал, полученный при прицельной биопсии из подозрительных на МРТ очагов.

Отдельно определялась выявляемость РПЖ у пациентов с промежуточным уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл.

Выявляемость РПЖ и клинически значимого РПЖ, а также показатели частоты геморрагических осложнений сравнивались с помощью критерия χ^2 .

Рабочая гипотеза №3: биопсия простаты с когнитивной МРТ-регистрацией в комбинации с энергетической доплерографией улучшает выявляемость РПЖ.

Для проверки этой гипотезы все пациенты, которым выполнялась биопсия с когнитивным МРТ-наведением ($n = 225$), разделены на две группы:

- 1) Рабочая группа: 116 пациентам одним оператором выполнялась прицельная биопсия простаты с когнитивным МРТ-наведением и использованием режима энергетической доплерографии на аппарате B-K Medical Pro Focus.
- 2) Контрольная группа: 109 пациентам выполнялась прицельная биопсия простаты с когнитивным МРТ-наведением и стандартным УЗ-контролем в реальном времени.

Следует отметить, что во избежание искажения результатов в данном анализе учитывался только материал, полученный при прицельной биопсии из подозрительных на МРТ очагов (2 столбика ткани у каждого пациента).

Отдельно определялась выявляемость РПЖ у пациентов с промежуточным уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл.

Выявляемость РПЖ и клинически значимого РПЖ сравнивалась с помощью критерия χ^2 .

ГЛАВА 3. ОПТИМИЗАЦИЯ PSA-БАЗИРОВАННОГО СКРИНИНГА С ПОМОЩЬЮ ИНСТРУМЕНТОВ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Рабочая гипотеза: инструмент, работающий на основе искусственной нейронной сети, обученной на данных собственной популяции пациентов, способен более эффективно прогнозировать результат биопсии простаты, чем калькуляторы риска, разработанные на основе регрессионных моделей и искусственных нейронных сетей, разработанных с использованием данных внешней популяции.

С помощью программной среды JustNN v. 4.0 нами был разработан инструмент, прогнозирующий результат гистологического исследования биоптата простаты, работающий на основе трёхслойной искусственной нейронной сети (ИНС). На основе полученных с помощью ИНС данных мы определяли предполагаемую принадлежность РПЖ к той или иной группе онкологического риска по NCCN, а также соответствие или несоответствие его критериям активного наблюдения, предложенным Джонатаном Эпштейном.

Проанализирован вес переменных, установленный ИНС в процессе обучения. Относительная значимость этих переменных указана на рисунке 1. Наиболее важными переменными оказались объём простаты, возраст и уровень тестостерона в сыворотке крови.

Параметры, характеризующие прогностическую ценность сравниваемых инструментов в отношении результата гистологического исследования биоптата простаты, представлены в таблице 3.

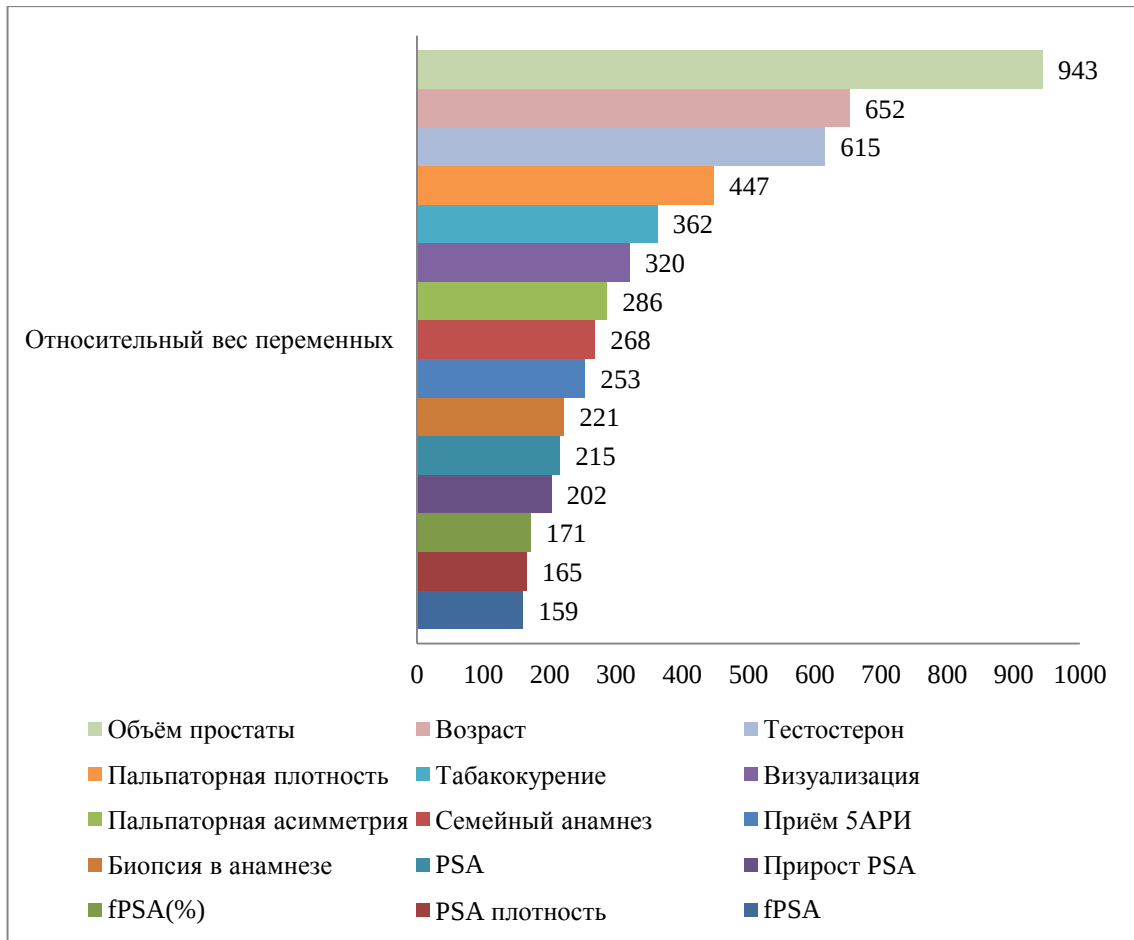


Рисунок 1 - Относительный вес входных переменных ИНС.

Таблица 3 - Прогностическая способность сравниваемых инструментов в отношении результата биопсии простаты

	ИНС	PCPTRC	ProstataClass
Точность	92,31%	91,67%	89,74%
Специфичность	86,44%	91,75%	88,14%
Чувствительность	95,88%	91,52%	90,72%
Положительная предиктивная ценность	92,08%	94,68%	92,63%
Отрицательная предиктивная ценность	92,73%	87,1%	85,25%

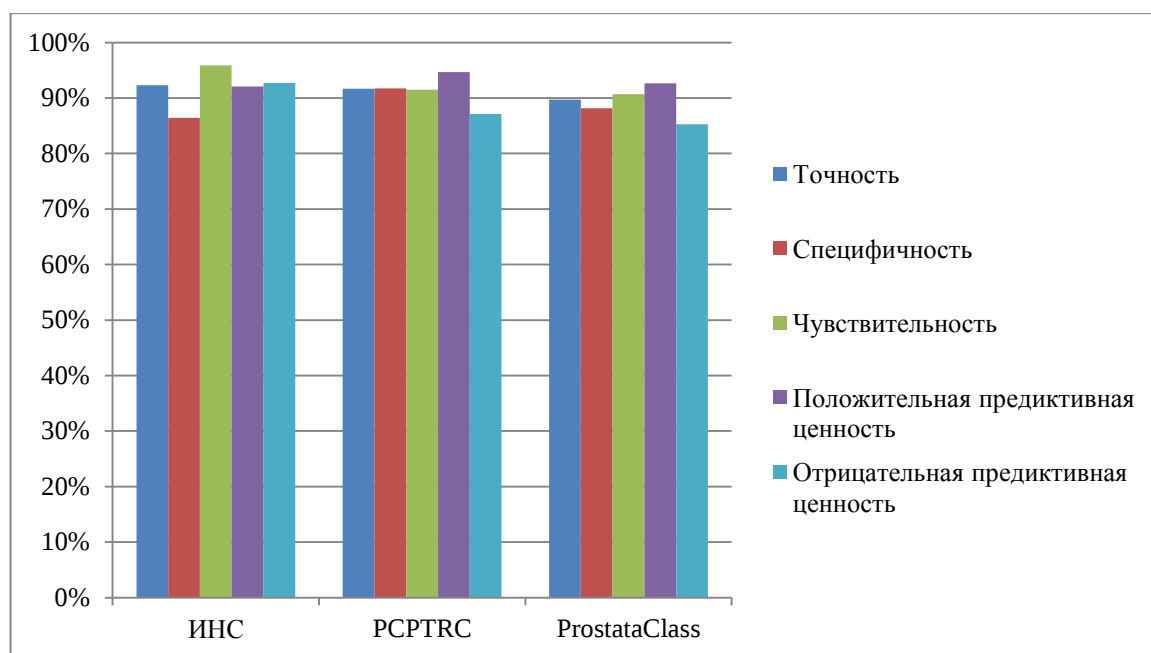


Рисунок 2 - Сравнение прогностической способности различных инструментов в отношении результата биопсии простаты.

Поскольку в инструменте ProstataClass не предусмотрена возможность прогнозирования вероятности обнаружения высокодифференцированного рака простаты, по данному параметру наша ИНС сравнивалась с калькулятором PCPTRC.

Таблица 4 - Прогностическая способность сравниваемых инструментов в отношении рака простаты с высокой степенью дифференцировки клеток (3+3 по градации Глисона)

	ИНС	PCPTRC
Точность	95,51%	88,96%
Специфичность	95,54%	89,29%
Чувствительность	95,45%	88,09%
Положительная предиктивная ценность	89,36%	75,51%
Отрицательная предиктивная ценность	98,16%	95,24%

Под высокодифференцированным раком понимался РПЖ с суммой Глисона, равной 6 (3+3). Результаты сравнения продемонстрированы в таблице 4.

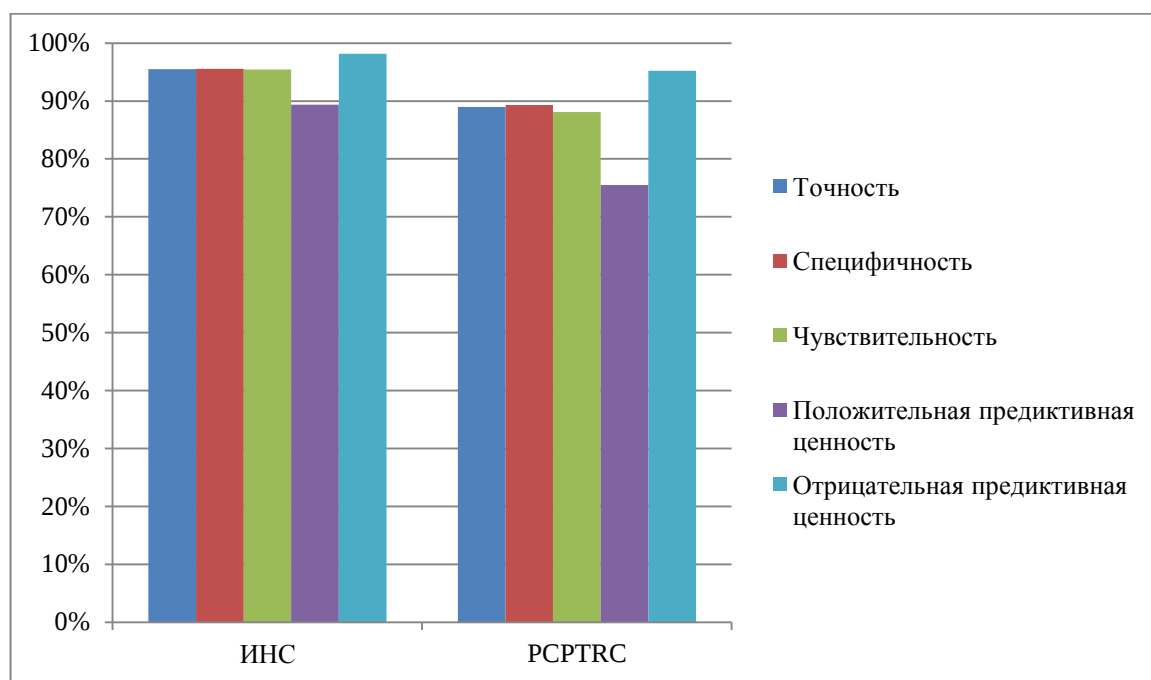


Рисунок 3 - Сравнение прогностической способности ИНС и PCPTRC в отношении рака простаты с суммой баллов Глисона не более 6.

Для правильного стадирования РПЖ по системе TNM нужно учитывать, что стадия T2 делится на несколько подстадий; T2a, T2b и T2c. Они отличаются по распространённости опухоли в пределах долей простаты и могут адекватно дифференцироваться только на основании данных патогистологического исследования препарата, полученного при радикальной простатэктомии, или биоптатов из обеих долей простаты. Для этого недостаточно результатов стандартного набора инструментальных и физикальных исследований. В то же время, эти стадии отличаются по степени онкологического риска и влияют на стратификацию по группам NCCN, а потому целесообразно прогнозировать принадлежность того или иного потенциального случая РПЖ к категории T2a, T2b или T2c. Нами проведена попытка прогнозирования стадии, общая точность которого составила 56,1%; доля совпадений с прогнозом для стадии T2a составила 78,95%, для T2b – 40%, для T2c – 33,33% (Таблица 5). Ни один из анализируемых

нами внешних инструментов не предназначен для прогнозирования стадии Т, а потому по этим параметрам сравнение ИНС с ними не проводилось.

Таблица 5 - Точность прогноза для стадии первичной опухоли (T2a, T2b, T2c)

	Количество пациентов	Количество совпадений с прогнозом	Доля совпадений
T2a	19	15	78,95%
T2b	10	4	40%
T2c	12	4	33,33%
Общие показатели	41	-	56,1%

На основании ряда уже известных параметров (концентрация PSA в сыворотке крови, объём простаты) и полученных с помощью ИНС данных (предполагаемая сумма баллов Глисона, количество положительных биоптатов и стадия первичной опухоли) удалось прогнозировать принадлежность потенциально обнаруженного РПЖ к той или иной группе онкологического риска по NCCN. Общая доля совпадений с прогнозом составила 63,44%. Точность прогноза для отдельных групп NCCN представлена в таблице 6. Никакой из анализируемых внешних инструментов не позволял получить в полном объёме данные, необходимые для стратификации риска по NCCN, поэтому сравнения по данному параметру не проводилось.

Таблица 6 - Точность прогноза для группы онкологического риска по NCCN

	Количество пациентов	Совпадение с прогнозом	Доля совпадений
Очень низкий риск	16	14	87,5%
Низкий риск	24	22	91,67%
Промежуточный риск	23	8	34,78%
Высокий риск	21	6	28,57%
Очень высокий риск	9	9	100%
Общая точность	93	28	63,44%

Вычислялись также предиктивные характеристики искусственной нейронной сети в отношении того, насколько точно прогнозируется факт соответствия или несоответствия злокачественной опухоли простаты критериям активного наблюдения Эпштейна, которые фактически соответствуют критериям группы очень низкого онкологического риска по NCCN. При этом анализе точность составила 93,55%, чувствительность - 87,5%, специфичность - 94,8%, положительная предиктивная ценность – 77,78%, отрицательная предиктивная ценность - 97,33%.

Предиктивные характеристики ИНС представлены в совокупности на рисунке 4.

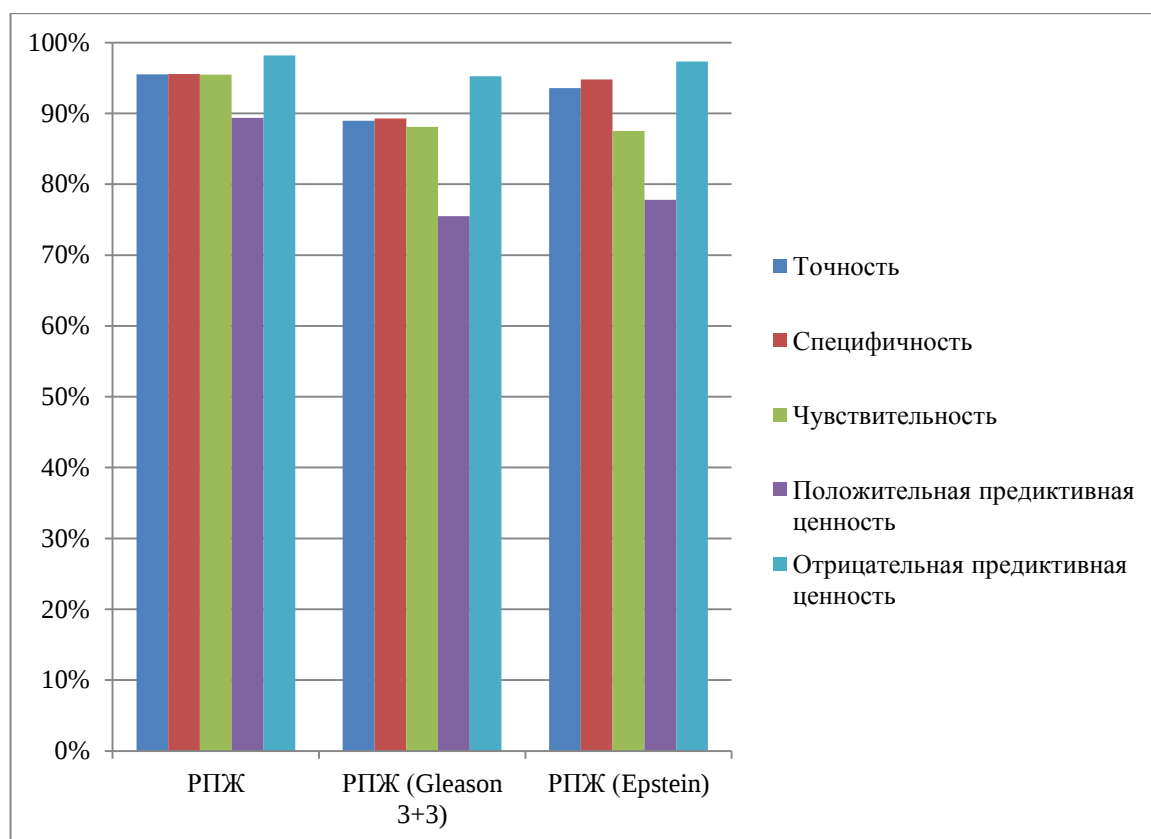


Рисунок 4 - Предиктивные характеристики искусственной нейронной сети.

Были построены кривые принятия решений (decision curve) по методике Vickers и Elkin, для того, чтобы определить реальную клиническую пользу от применения предиктивных инструментов при разных пороговых значениях вероятности наличия РПЖ в сравнении друг с другом, а также со стратегией выполнения биопсии всем пациентам и полным отказом от неё. С этой целью все кривые были построены в одной системе координат (Рисунок 5). Аналогичный график с кривыми принятия решений был построен для выявления клинически значимого РПЖ (Рисунок 6). Инструмент ProstateClass не предназначен для дифференциального прогнозирования клинически незначимого и незначимого РПЖ, поэтому в рисунке 6 соответствующая кривая не фигурирует.

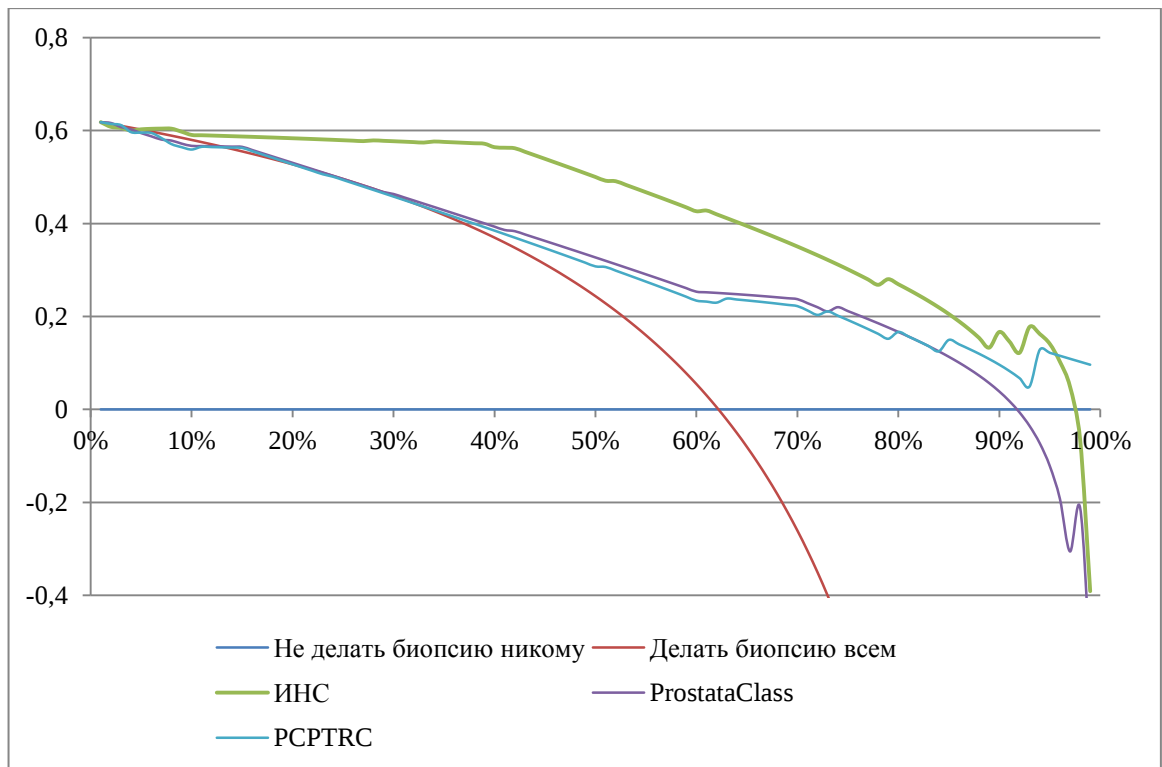


Рисунок 5 - Кривая принятия решений для выявления РПЖ.

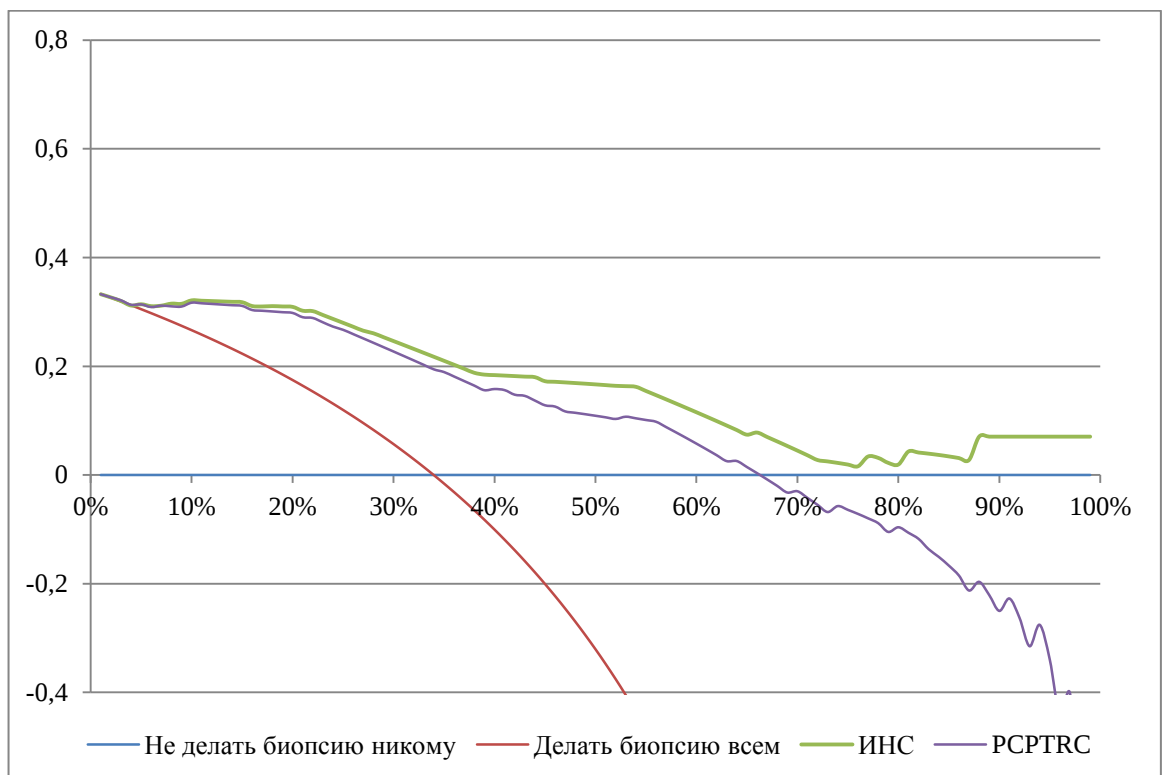


Рисунок 6 - Кривая принятия решений для выявления клинически значимого РПЖ.

Таблица 7 - Суммарная клиническая польза при анализе кривых принятия решений для калькуляторов риска РПЖ

Пороговый уровень риска	Суммарная клиническая польза			
	Любое повышение PSA	ИНС	ProstataClass	PCPTRC
5%	0,601889	0,602564	0,594467	0,595479
10%	0,579772	0,590456	0,566952	0,559117
15%	0,555053	0,587104	0,564857	0,562594
20%	0,527244	0,583333	0,530449	0,527244
25%	0,495726	0,57906	0,495726	0,49359
30%	0,459707	0,576923	0,46337	0,457875
35%	0,418146	0,575444	0,428501	0,421598
40%	0,369658	0,564103	0,393162	0,384615
45%	0,312354	0,539044	0,362471	0,346737
50%	0,24359	0,5	0,326923	0,307692
55%	0,159544	0,467236	0,290598	0,274929
60%	0,054487	0,426282	0,253205	0,233974
65%	-0,08059	0,394689	0,246337	0,234432
70%	-0,26068	0,350427	0,237179	0,222222
75%	-0,51282	0,301282	0,211538	0,192308
80%	-0,89103	0,269231	0,166667	0,166667
85%	-1,52137	0,205128	0,113248	0,149573
90%	-2,78205	0,166667	0,038462	0,096154
95%	-6,5641	0,141026	-0,12179	0,121795

Таблица 8 - Суммарная клиническая польза при анализе кривых принятия решений для калькуляторов риска клинически значимого РПЖ

Пороговый уровень риска	Суммарная клиническая польза		
	Любое повышение PSA	ИНС	PCPTRC
5%	0,304993252	0,314102564	0,313765182
10%	0,266381766	0,321225071	0,316951567
15%	0,223227753	0,317873303	0,311085973
20%	0,174679487	0,309294872	0,298076923
25%	0,11965812	0,27991453	0,267094017
30%	0,056776557	0,246336996	0,227106227
35%	-0,015779093	0,210059172	0,189349112
40%	-0,10042735	0,183760684	0,158119658
45%	-0,2004662	0,172494172	0,128205128
50%	-0,320512821	0,166666667	0,108974359
55%	-0,467236467	0,154558405	0,101139601
60%	-0,650641026	0,115384615	0,057692308
65%	-0,886446886	0,074175824	0,014652015
70%	-1,200854701	0,044871795	-0,02991453
75%	-1,641025641	0,019230769	-0,064102564
80%	-2,301282051	0,019230769	-0,096153846
85%	-3,401709402	0,034188034	-0,166666667
90%	-5,602564103	0,070512821	-0,25
95%	-12,20512821	0,070512821	-0,33974359

ГЛАВА 4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ

Рабочая гипотеза №1: известные в настоящее время методы обезболивания при ТРБ простаты неравноценны в плане своей эффективности.

Оценки болезненности ТРБ простаты пациентом проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы. При тесте Колмогорова-Смирнова оказалось, что полученные результаты не подчинялись нормальному распределению, поэтому в группах сравнивались медианы и диапазоны значений. Данная информация представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Болезненность биопсии в сравниваемых группах

	Группа №1: топическая анестезия (n = 140)	Группа №2: блокада Everest (n = 140)	Группа №3: парапростатическая блокада (n = 140)	p
Нижняя граница диапазона	2.4	0.0	0.9	< 0.0001
Медиана	5.1	1.7	2.5	
Верхняя граница диапазона	10.0	5.6	7.0	

Учитывая результаты теста Краскелла-Уоллиса для непараметрических данных, можно утверждать, что различия между сравниваемыми группами по этому параметру оказались статистически значимыми ($p < 0.0001$).

Каждую из этих групп парно сравнили с контрольной группой пациентов, которым биопсия выполнялась без применения специальных методов обезболивания. В контрольной группе медиана оценки болезненности по ВАШ составила 5.5 (min – 2.5, max – 10.0). Результаты теста Манна-Уитни для этих сравнений представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнение болезненности биопсии в изучаемых группах с контрольной группой

	Группа №1: топическая анестезия (n = 140)	Группа №2: блокада Everest (n = 140)	Группа №3: парапростатическая блокада (n = 140)
Контрольная группа (n = 102)	p = 0.9	p < 0.0001	p < 0.0001

Тест Манна-Уитни показал, что в группе №1, пациентам которой выполнялась топическая анестезия с помощью лидокаин-содержащего геля, практически не отмечалось статистически значимой разницы с контрольной группой, в отличие от групп №2 и №3, в которых пациентам выполнялись различные варианты проводниковой анестезии.

Пациентам, поступившим на ре-биопсию из других центров, где не применялись специальные методы обезболивания, после процедуры задавали вопрос следующего содержания: «Была ли проведённая биопсия менее болезненной по сравнению с предыдущей?» Результаты ответов этих пациентов представлены на рисунке 7.

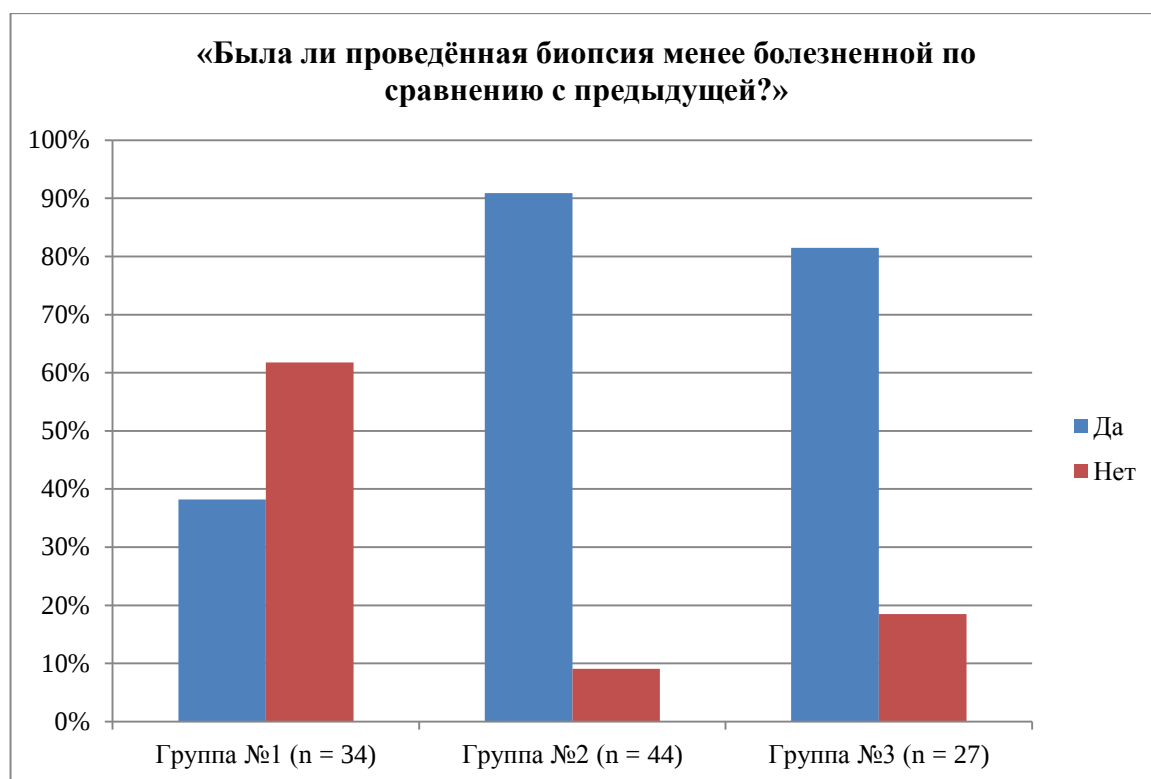


Рисунок 7 - Субъективная оценка сравнительной болезненности повторной биопсии простаты.

Тест χ^2 для этого сравнения показал статистическую значимость различий между тремя группами респондентов ($p < 0.00001$).

Оценивалась также потенциальная готовность пациента подвергнуться повторной биопсии простаты в случае её возможной необходимости. При формулировке вопроса пациента просили учесть дискомфорт и болезненность во время только что проведённой манипуляции. Результаты данного сравнения представлены на рисунке 8. Тест χ^2 подтвердил значимость различий между исследуемыми группами пациентов ($p < 0.05$).

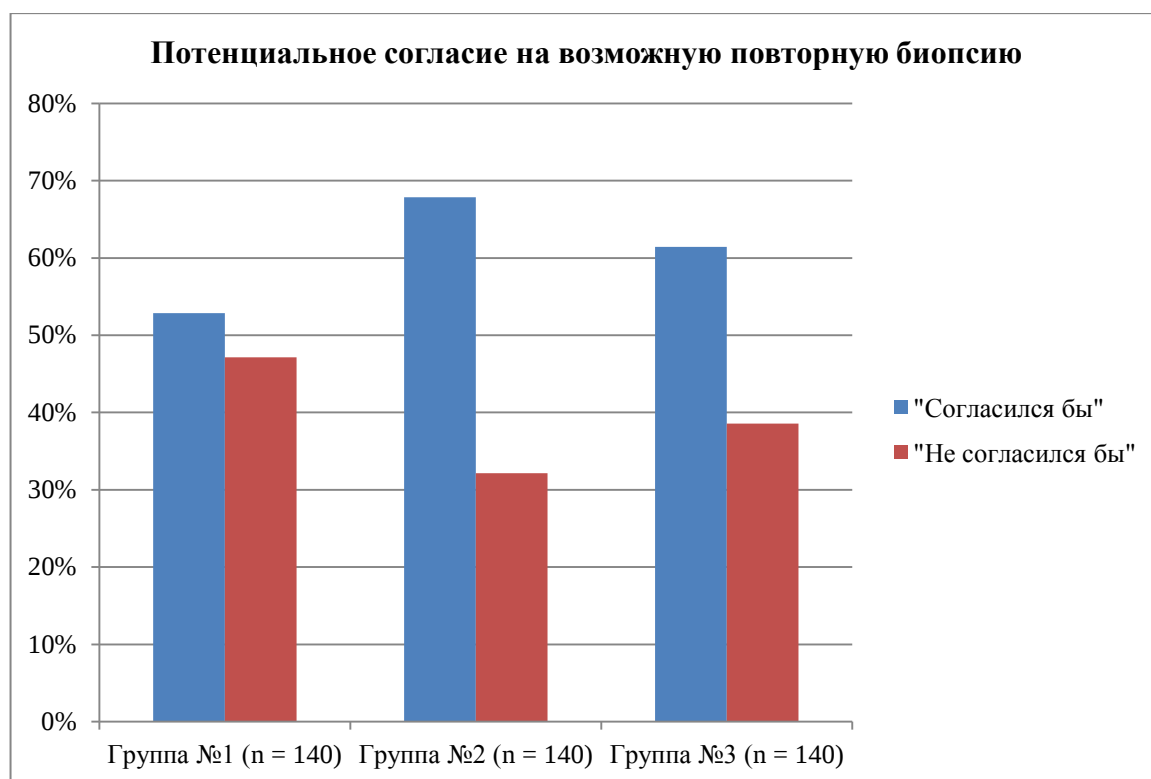


Рисунок 8 - Готовность дать согласие на повторную биопсию в случае её необходимости.

В таблице 11 представлены показатели частоты осложнений трансректальной биопсии простаты и частоты получения фрагментированного неинформативного материала. Под «получением неинформативного материала» подразумевалась ситуация, при которой хотя бы два биопсийных столбика имели настолько неудовлетворительное качество, что морфолог не мог дать по ним какое-либо заключение. Значения p , полученные при тесте χ^2 , представлены для парного сравнения исследуемых групп с контрольной группой.

Для анализа частоты осложнений, характерных только для пациентов, ведущих активную половую жизнь, в таблице отдельной строкой представлено их количество в каждой группе.

Таблица 11 - Частота получения неинформативного материала и частота осложнений после трансректальной биопсии

	Контроль (n = 102)	Группа №1 (n = 140)	p	Группа №2 (n = 140)	p	Группа №3 (n = 140)	p
Плохое качество материала	7.8%	6.4%	0.67	0.7%	< 0.005	2.1%	< 0.05
Острая задержка мочи	8.8%	7.1%	0.63	5.1%	0.35	7.9%	0.79
Усугубление ирритативной симптоматики	29.4%	29.3%	0.98	40%	0.09	27.1%	0.7
Фебрильная инфекция	3.9%	1.4%	0.22	2.1%	0.41	3.6%	0.89
Геморрагические осложнения							
Ректоррагия	23.5%	22.9%	0.25	9.3%	< 0.001	24.3%	0.37
Гематурия	44.1%	48.6%	0.49	30.7%	< 0.05	30%	< 0.05
Уретроррагия	10.8%	7.6%	0.43	1.4%	< 0.005	0.7%	< 0.001
Осложнения у сексуально активных пациентов							
	n = 41	n = 50		n = 58		n = 37	
Гемоспермия	14.6%	10%	0.5	12%	0.71	13.5%	0.89
Ухудшение эректильной функции	56.1%	44%	0.25	67.2%	0.26	75.7%	0.07

Рабочая гипотеза №2: эффективность методов анестезии при ТРБ простаты косвенно зависит от уровня PSA крови.

Результаты сравнения эффективности обезболивания (ВАШ) в группах №1, №2 и №3 в зависимости от уровня PSA представлены в таблицах 12, 13 и 14 соответственно.

Учитывая побочный характер анализа (post hoc) и множественность сравнений ($n = 3$), здесь применялся модифицированный с учётом поправки Бонферрони порог значения p :

$$p_{\text{порог}} = \frac{0.05}{n} = \frac{0.05}{3} = 0.01(6)$$

Таблица 12 - Болезненность биопсии при применении топической анестезии в группе 1 в зависимости от уровня PSA

	PSA 4-10 нг/мл (n = 87)	PSA > 4 нг/мл (n = 53)	p
Нижняя граница диапазона	2.4	2.7	0.818
Медиана	5.5	5.1	
Верхняя граница диапазона	10.0	10.0	

Таблица 13 - Болезненность биопсии при применении перипростатической блокады в группе №2 в зависимости от уровня PSA

	PSA 4-10 нг/мл (n = 90)	PSA > 4 нг/мл (n = 50)	p
Нижняя граница диапазона	0.0	0.0	< 0.005
Медиана	1.0	2.5	
Верхняя граница диапазона	4.0	5.6	

Таблица 14 - Болезненность биопсии при применении парапростатической инфильтративной анестезии в группе 3 в зависимости от уровня PSA

	PSA 4-10 нг/мл (n = 71)	PSA > 4 нг/мл (n = 69)	p
Нижняя граница диапазона	1.0	0.9	0.331
Медиана	3.0	2.5	
Верхняя граница диапазона	7.0	5.0	

Учитывая побочный характер анализа (post hoc) и множественность сравнений ($n = 3$), здесь применялся модифицированный с учётом поправки Бонферрони порог значения p :

$$p_{\text{порог}} = \frac{0.05}{n} = \frac{0.05}{3} = 0.01(6)$$

Рабочая гипотеза №3: эффективность различных методов анестезии при ТРБ простаты зависит от сопутствующих заболеваний прямой кишки и анального канала.

Результаты сравнения эффективности обезболивания (ВАШ) в группах №1, №2 и №3 в зависимости от наличия хронических заболеваний прямой кишки и анального канала представлены в таблицах 15, 16 и 17 соответственно.

Учитывая побочный характер анализа (post hoc) и множественность сравнений ($n = 3$), здесь также применялся модифицированный с учётом поправки Бонферрони порог значения p :

$$p_{\text{порог}} = \frac{0.05}{n} = \frac{0.05}{3} = 0.01(6)$$

Таблица 15 - Болезненность биопсии при применении топической анестезии в группе 1 в зависимости от наличия хронических заболеваний прямой кишки и анального канала

	Пациенты без болезней rectum (n = 127)	Пациенты с поражением rectum (n = 13)	p
Нижняя граница диапазона	2.4	2.7	0.115
Медиана	5.1	4.7	
Верхняя граница диапазона	10.0	10.0	

Таблица 16 - Болезненность биопсии при применении перипростатической блокады в группе 2 в зависимости от наличия хронических заболеваний прямой кишки и анального канала

	Пациенты без болезней rectum (n = 118)	Пациенты с поражением rectum (n = 22)	p
Нижняя граница диапазона	0.0	1.8	< 0.001
Медиана	1.7	3.5	
Верхняя граница диапазона	5.0	5.6	

Таблица 17 - Болезненность биопсии при применении парапростатической инфильтративной анестезии в группе 3 в зависимости от наличия хронических заболеваний прямой кишки и анального канала

	Пациенты без болезней rectum (n = 101)	Пациенты с поражением rectum (n = 39)	p
Нижняя граница диапазона	1.0	0.9	< 0.001
Медиана	3.0	2.0	
Верхняя граница диапазона	7.0	5.0	

ГЛАВА 5. СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ НАВЕДЕНИЯ ПРИ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ

Рабочая гипотеза №1: биопсия простаты с когнитивной МРТ-регистрацией обеспечивает лучшую выявляемость РПЖ по сравнению с биопсией под контролем пальца и биопсией со стандартным УЗ-наведением.

Результаты сравнения выявляемости РПЖ и КЗРПЖ между исследуемыми группами представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Выявляемость РПЖ и КЗРПЖ в изучаемых группах

	Группа №1: ТРУЗИ (n = 195)	Группа №2: ТРУЗИ + МРТ (n = 225)	p
Выявляемость РПЖ	40.5%	61.3%	< 0.00005
Выявляемость КЗРПЖ	31.8%	47.5%	< 0.005

Биопсия под УЗ-контролем с когнитивным МРТ-наведением показала лучшие результаты в плане выявляемости как всех случаев РПЖ, так и клинически значимого РПЖ, чем биопсия только с УЗ-наведением, что было подтверждено с помощью статистического анализа с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Полученные в исследуемых группах результаты по отдельности сопоставлялись с результатами контрольной группы, что продемонстрировано в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 - Сравнение выявляемости РПЖ и КЗРПЖ в группе 1 и контрольной группе

	Группа №1: ТРУЗИ (n = 195)	Контрольная группа: ПРИ (n = 102)	p
Выявляемость РПЖ	40.5%	23.5%	< 0.00001
Выявляемость КЗРПЖ	31.8%	23.5%	< 0.0005

Таблица 20 - Сравнение выявляемости РПЖ и КЗРПЖ в группе 2 и контрольной группе

	Группа №2: ТРУЗИ + МРТ (n = 225)	Контрольная группа: ПРИ (n = 102)	p
Выявляемость РПЖ	61.3%	23.5%	< 0.0000001
Выявляемость КЗРПЖ	47.5%	23.5%	< 0.0000001

Таким образом, проведённый статистический анализ позволил установить, что биопсия с когнитивной регистрацией МРТ превосходит по выявляемости РПЖ биопсию со стандартным УЗ-наведением, которая, в свою очередь, оказалась лучше биопсии с пальцевым контролем, и полностью отвергнуть нулевую гипотезу.

Результаты оценки выявляемости РПЖ в подгруппах с уровнем PSA меньше 10 нг/мл представлены в таблице 21. Различия между группами №1 и №2 не имели статистической значимости по выявляемости всех случаев РПЖ, однако, биопсия с когнитивным МРТ-наведением в большем числе случаев выявляла именно клинически значимый рак простаты.

Таблица 21 - Выявляемость РПЖ и КЗРПЖ в изучаемых группах среди пациентов с уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл

	Группа №1: ТРУЗИ (n = 91)	Группа №2: ТРУЗИ + МРТ (n = 157)	p
Выявляемость РПЖ	36.3%	47.1%	> 0.05
Выявляемость КЗРПЖ	15.4%	37.6%	< 0.0005

В таблице 22 сравнивается выявляемость РПЖ и КЗРПЖ между группой биопсии под ТРУЗИ-наведением и контрольной группой внутри контингента пациентов с уровнем PSA крови в пределах 4-10 нг/мл (так называемая «серая зона PSA»).

Таблица 22 - Сравнение выявляемости РПЖ и КЗРПЖ в группе 1 и контрольной группе среди пациентов с уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл

	Группа №1: ТРУЗИ (n = 91)	Контрольная группа: ПРИ (n = 42)	p
Выявляемость РПЖ	36.3%	14%	< 0.01
Выявляемость КЗРПЖ	15.4%	11.9%	> 0.1

В таблице 23 представлены результаты сравнения выявляемости РПЖ и КЗРПЖ между группой биопсии с когнитивным МРТ-наведением и контрольной группой внутри контингента пациентов с уровнем PSA крови в пределах 4-10 нг/мл (так называемая «серая зона PSA»).

Таблица 23 - Сравнение выявляемости РПЖ и КЗРПЖ в группе 2 и контрольной группе среди пациентов с уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл

	Группа №2: ТРУЗИ + МРТ (n = 157)	Контрольная группа: ПРИ (n = 42)	p
Выявляемость РПЖ	47.1%	14%	< 0.0000001
Выявляемость КЗРПЖ	37.6%	11.9%	< 0.0000001

В таблице 24 сопоставлены результаты схематической биопсии и прицельной биопсии под МРТ-наведением в группе №2.

Таблица 24 - Сопоставление результатов схематической биопсии простаты и прицельной биопсии с когнитивной МРТ-регистрацией

		Схематическая биопсия	
		Отрицательный результат	Положительный результат
Прицельная биопсия	Отрицательный результат	n = 87 (38.7%)	n = 10 (4.4%)
	Положительный результат	n = 33 (14.7%)	n = 95 (42.2%)

Таким образом, частота расхождения гистологического заключения в материале, полученном при схематической и прицельной биопсии у одного и того же пациента, составила 19.1%; при этом в 14.7% случаев диагноз был установлен лишь благодаря прицельной биопсии. В 4.4% случаев схематическая биопсия подтверждала наличие РПЖ, тогда как прицельно взятый материал не содержал ткани аденокарциномы простаты.

Рабочая гипотеза №2: биопсия простаты с УЗ-наведением с использованием режима энергетической доплерографии в реальном времени позволяет увеличить выявляемость РПЖ и снизить частоту геморрагических осложнений.

Результаты сравнения выявляемости РПЖ и КЗРПЖ в группах биопсии с использованием энергетической доплерографии и без неё представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Выявляемость РПЖ и КЗРПЖ в зависимости от использования режима ЭДГ во время биопсии

	Изучаемая группа: ТРУЗИ + ЭДГ (n = 221)	Контрольная группа: ТРУЗИ (n = 199)	p
Выявляемость РПЖ	55.6%	47.2%	> 0.05
Выявляемость КЗРПЖ	43.0%	37.2%	> 0.1

Частота геморрагических осложнений представлена в таблице 26. Общая частота геморрагических осложнений в группах не равна сумме показателей частоты геморрагических осложнений (уретроррагия, гематурия, ректоррагия) по отдельности, так как во многих случаях они сочетались.

Таблица 26 - Частота геморрагических осложнений

	Исучаемая группа: ТРУЗИ + ЭДГ (n = 221)	Контрольная группа: ТРУЗИ (n = 199)	p
Ректоррагия	14.9%	23.1%	< 0.05
Гематурия	32.6%	40.7%	> 0.05
Уретроррагия	2.7%	4%	> 0.1
Все осложнения	38.9%	45.2%	> 0.1

Рабочая гипотеза №3: биопсия простаты с когнитивной МРТ-регистрацией в комбинации с энергетической доплерографией улучшает выявляемость РПЖ.

В таблице 27 показаны результаты анализа выявляемости РПЖ при биопсии с когнитивной МРТ-регистрацией с параллельным использованием ЭДГ-режима и без него.

Таблица 27 - Выявляемость РПЖ и КЗРПЖ в зависимости от использования режима ЭДГ во время биопсии с когнитивным МРТ-наведением

	Группа №1: ТРУЗИ + МРТ + ЭДГ (n = 116)	Группа №2: ТРУЗИ + МРТ (n = 109)	p
Выявляемость РПЖ	67.2%	55.0%	> 0.05
Выявляемость КЗРПЖ	54.3%	40.4%	< 0.05

Результаты отдельного анализа для пациентов с промежуточными значениями уровня PSA крови (от 4 до 10 нг/мл) представлены в таблице 28. Следует отметить, что в них сохранилась та же тенденция, что и в анализе в

общей популяции пациентов с сохранением статистической значимости для разницы по выявляемости клинически значимого рака простаты.

Таблица 28 - Выявляемость РПЖ и КЗРПЖ в зависимости от использования режима ЭДГ во время биопсии с когнитивным МРТ-наведением среди пациентов с уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл

	Группа №1: ТРУЗИ + МРТ + ЭДГ (n = 75)	Группа №2: ТРУЗИ + МРТ (n = 82)	p
Выявляемость РПЖ	50.7%	43.9%	> 0.1
Выявляемость КЗРПЖ	46.7%	29.3%	< 0.05

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1 Анализ прогностической эффективности модели на основе ИНС

Наши результаты согласуются с данными других авторов, демонстрирующими преимущества использования инструмента комплексной оценки риска РПЖ перед относительно простым и практически повсеместно применяющимся подходом, заключающимся в выполнении биопсии простаты всем пациентам с показателем PSA, превышающим определённый пороговый уровень, независимо от большого количества факторов, потенциально характеризующих вероятность наличия заболевания и его клиническую значимость [104, 110, 127]. Например, могут возникнуть проблемы при принятии клинического решения относительно необходимости выполнения ТРБ простаты у пациента 59 лет с уровнем PSA 4.5 нг/мл, предшествующим негативным результатом биопсии и отсутствием упоминания РПЖ в семейном анамнезе. С большой вероятностью, при гистологическом исследовании препарата не будет обнаружено РПЖ, либо будет обнаружен клинически незначимый РПЖ. В этих случаях главной опасностью для пациента становится реальная возможность развития геморрагических и инфекционных осложнений биопсии простаты, а также сопутствующие риски избыточного лечения для РПЖ низкого и очень низкого онкологического риска [125]. С другой стороны, такого же у мужчины без предшествующей биопсии, отец которого скончался от РПЖ, с точно таким же уровнем PSA крови мы можем ожидать более высокого риска обнаружения клинически значимой аденокарциномы простаты. Очевидно, что нельзя ориентироваться только на PSA, определяя риск РПЖ, а особенно агрессивных форм РПЖ.

Для того, чтобы предиктивная модель считалась эффективной, данные, на которых она построена, должны соответствовать современной клинической

практике. Так, в оригинальном исследовании Prostate Cancer Prevention Trial, на данных которого была разработана первая версия калькулятора PCPTRC, практически всем пациентам выполнялась секстантная биопсия. Это не соответствует современным требованиям к выполнению данной манипуляции, так как почти повсеместно биопсия простаты осуществляется с забором материала из 12 точек [38, 133]. Считается, что увеличение количества биопсийного материала приводит к возрастанию вероятности выявления РПЖ и агрессивного РПЖ. Ранее уже было показано, что добавление в схему биопсии ещё одной точки приводит к слабому, но статистически значимому, увеличению выявляемости РПЖ (увеличение вероятности в 1.06 на каждый столбик), в том числе низкодифференцированного РПЖ (увеличение вероятности в 1.16 на каждый столбик) [49]. Это потребовало создания усовершенствованного калькулятора риска PCPTRC 2.0 на основе данных расширенной когорты пациентов. Создатели PCPTRC признают, что пока идёт совершенствование клинико-диагностической практики при подозрении на РПЖ и изменение тенденций по отношению к PSA-базируемому скринингу, сохраняется необходимость в периодической внешней валидации и обновлении калькулятора [36]. Из этого можно сделать вывод о том, что предиктивные алгоритмы, основанные на регрессионном анализе, быстро устаревают по мере смены стандартов диагностики РПЖ, а их применимость в том или ином клиническом центре может зависеть от того, насколько принятая в нём практика соответствует условиям когорты, на которой основан прогностический инструмент.

Этот недостаток является общим и неизбежным для всех подобных клинических инструментов, но у алгоритмов на основе ИНС, благодаря их гибкости и нелинейности, он выражен в меньшей степени.

ИНС представляют собой компьютерные программы, частично симулирующие высокоуровневое функционирование головного мозга человека. ИНС состоят из простых единиц обработки информации (узлов), взвешенно

связанных между собой. Вес взаимосвязи между узлами представляет собой множитель, представляющий собой аналог интенсивности взаимодействия между биологическими нейронами в нервной ткани. Узлы обычно структурируют послойно, в результате чего ИНС состоит как минимум из трёх «слоёв» (входной, выходной и скрытые слои). Входной слой интерпретирует значения переменных-предикторов, которые вводят в нейронную сеть, а выходной слой включает в себя один или несколько узлов, выдающих прогнозируемые параметры. Между входным и выходным слоем должен находиться как минимум один слой скрытых обрабатывающих узлов [31, 85].

В нескольких публикациях сообщается о результатах применения ИНС с целью раннего выявления РПЖ, определения пациентов для повторной биопсии простаты, стадирования РПЖ и прогнозирования биохимического рецидива. Zlotta сообщил о том, что ИНС превзошли логистическую регрессию и правильно определили гистологическую стадию РПЖ более чем у 90% пациентов с уровнем PSA меньше 10 нг/мл в валидационной когорте, исходя из клинических, биохимических и биопсийных данных [178]. Vabaian сравнивал чувствительность, специфичность и предиктивную ценность ИНС с прочими методиками, основанными на определении уровня PSA и его изоформ, подтвердив превосходство ИНС по специфичности, тогда как чувствительность была примерно одинаковой и составляла около 92% [41].

Как показывают наши данные, ИНС, разработанная непосредственно в клиническом центре, где планируется её применение, демонстрирует хорошие предиктивные показатели, не уступая таковым у калькулятора PCPTRC 2.0 и ProstataClass, несмотря на то, что для её создания потребовался гораздо меньший объём информации. В какой-то степени это может объясняться искажением данных, характерным для одноцентрового исследования; данный фактор можно нивелировать при проведении внешней валидации инструмента. С другой стороны, качество входных данных для обучения ИНС при создании её в одной

специализированной клинике значительно выше, чем при сборе данных из нескольких центров, так как при этом используются результаты одной и той же лаборатории, заключения ограниченного круга врачей УЗ-диагностики, работающих на одном УЗИ-аппарате и т.д. Таким образом, нивелируется большой объём «статистического шума», обусловленного субъективными факторами, к которым могут относиться даже результаты пальцевого ректального исследования.

Наличие такой закономерности было предположено в рекомендациях Американской урологической ассоциации по раннему выявлению рака простаты. Там утверждается, что «предиктивная модель не обязательно будет одинаково эффективна в популяции, отличающейся от той, в которой была разработана». Этот тезис чрезвычайно важен при работе с пациентами с подозрением на РПЖ в Российской Федерации. При использовании валидизированных калькуляторов риска PCPTRC, Sunnybrook и ERSР неизбежно снижение их предиктивной способности, так как они были разработаны в популяции с другим набором генетических детерминант, с другим этническим составом и т.п.

Исследование Liang продемонстрировало, что калькулятор PCPTRC имеет значительно меньшую эффективность в популяции Мексики [98]. Авторы объясняют это тем, что отсутствие регулярных осмотров и скрининговых программ приводит к тому, что большинство пациентов приходят в специализированные урологические клиники уже с подозрением на РПЖ с высокой степенью онкологического риска, тогда как модель PCPTRC была построена на «относительно здоровой популяции» [37]. Показано, что мультивариабельная модель РСРТ может помочь врачу в оценке риска наличия РПЖ, но её эффективность в чужой популяции значительно хуже, чем в США. Тут могут играть роль несколько факторов, включая фоновый генетически-обусловленный риск (латиноамериканская популяция подвержена агрессивному РПЖ) и общую скрининговую активность [99]. Эта ситуация с некоторыми

поправками может быть экстраполирована на регионы Российской Федерации, которые могут извлечь выгоду из разработки специальных прогностических инструментов, соответствующих локальным потребностям.

Похожую идею в иной форме выразил Еске, сделавший вывод о том, что внешняя валидация мультивариабельных моделей занижает их характеристики, если выполняется без учёта обстоятельств их разработки, таких как свойства популяции [63]. Например, модель, разработанная на данных пациентов с уровнем PSA от 4 до 10 нг/мл, будет работать предсказуемо хуже в учреждении, где вопрос о выполнении ТРБ простаты начинают рассматривать уже при уровне PSA от 2.5 нг/мл.

Наша модель на базе ИНС продемонстрировала хорошие результаты отчасти потому, что учитывала особенности локальной рутинной практики.

Целесообразно ведение базы данных пациентов, подвергающихся биопсии простаты, каждым врачом, выполняющим данную манипуляцию. Параллельно на этой информации должно проводиться обучение ИНС, предназначенной конкретно для данной клиники. Программные пакеты для работы с ИНС общедоступны, а работа с ними не представляет особых трудностей для уверенного пользователя персонального компьютера, а потому данный метод решения проблемы «серой зоны PSA» и отбора пациентов для ТРБ простаты является весьма привлекательным.

Другим несомненным плюсом предиктивных инструментов на основе ИНС является их адаптивность. Постепенно дополняя массив данных, на которых базируется ИНС, можно добиваться её постоянной актуализации, благодаря чему её предиктивная ценность не будет снижаться со временем по мере смены местной клинической практики (к примеру, внедрение нового оборудования, смена тест-систем и пр.) и стандартов диагностики, как это было отмечено для калькулятора PCPTRC.

Учитывая риски, ассоциированные с биопсией простаты (ненужные затраты, инфекция, риск выявления клинически незначимого РПЖ), критически важно то, чтобы практикующий врач был осведомлён об относительных вероятностях трёх её возможных результатов: отсутствие РПЖ, высокодифференцированный РПЖ и низкодифференцированный РПЖ [154, 156]. Вероятно, что только обнаружение и последующее лечение агрессивного (низкодифференцированного) РПЖ, в т.ч. с использованием нескольких модальностей, приведёт к выраженному положительному эффекту для конкретного пациента. Чем точнее предиктивный инструмент способен различать эти три результата – тем в большей степени он будет ослаблять риски, сопровождающие PSA-базируемый скрининг на РПЖ.

Было бы неправильным считать выявляемость клинически незначимого РПЖ показателем, негативно характеризующим тот или иной предиктивный инструмент. При ведении пациентов с только что выявленным при биопсии РПЖ необходимо разделять диагностику, стратификацию риска и лечение. Здесь стоит возлагать надежды не только на новые, всё более совершенные предиктивные модели, но и на постепенное повышение гибкости клинического мышления у практикующих онкоурологов. Если эта задача будет успешно решена, может стать заметной польза от выявления высокодифференцированного РПЖ для ряда пациентов. Известно, что у мужчин с РПЖ, который на момент установления диагноза считался раком низкой степени риска, при гистологическом исследовании препарата, полученного при радикальной простатэктомии, в 25-30% случаев констатировалась умеренная и низкая степень дифференцировки клеток аденокарциномы и в 8-15% случаев – более высокая стадия заболевания, чем предполагалось изначально. Среди мужчин, находящихся на активном наблюдении по поводу РПЖ, 25-30% подвергаются лечению в первые три года наблюдения по той или иной причине [39]. Именно поэтому даже выявление так

называемого «клинически незначимого» РПЖ может иметь благоприятные последствия для молодых соматически здоровых пациентов.

В настоящее время существует уже более 100 опубликованных номограмм и калькуляторов, прогнозирующих риск РПЖ; каждый из них разработан на основе отдельной когорты пациентов [93]. Некоторые из этих калькуляторов предназначены для определённых клинических ситуаций. В их основе лежит заданный набор факторов риска, который разработчики сочли оптимальным, основываясь на тех или иных методах статистического анализа. Таким образом, для одного и того же пациента несколько инструментов могут дать разный прогноз, что привело бы к получению противоречащих рекомендаций.

Некоторые инструменты требуют указания объёма простаты пациента, некоторые другие делают акцент на параметре, известном как «PSA-плотность», на котором при обсуждении этого вопроса следует остановиться подробнее.

Практически любая предиктивная модель, предназначенная для прогнозирования результата биопсии простаты, так или иначе включает в себя оценку объёма простаты. Этот параметр необходимо учитывать, так как большой объём простаты с точки зрения теории вероятности снижает вероятность попадания биопсийной иглы в очаг аденокарциномы (в том числе и при клинически значимом РПЖ) при выполнении схематической биопсии. Кроме того, как неоднократно подчёркивалось в литературе, PSA является не РПЖ-специфическим маркером, а скорее органоспецифическим маркером, повышение уровня которого характерно для большого количества заболеваний, затрагивающих простату [20]. В значительной степени это касается и доброкачественной гиперплазии простаты, при которой отмечается повышенная концентрация PSA в сыворотке крови, хотя она практически и не достигает значений, характерных для распространённого и метастатического РПЖ. Уровень PSA напрямую зависит от объёма аденоматозной ткани в простате и является параметром, по которому можно косвенно оценивать активность

пролиферативных процессов в ней и вероятность прогрессирования ДГПЖ. Поэтому в клинической практике нередко приходится применять своеобразную «поправку на объём» при интерпретации лабораторных данных у пациентов с подозрением на РПЖ и большими размерами железы. Попыткой стандартизировать этот подход является математический индекс, известный как «PSA-плотность» - отношение концентрации PSA крови к объёму простаты. Биологическое значение этого параметра сомнительно, так как взаимосвязь между составом крови, взятой из кубитальной вены, и размерами простаты не может быть линейной. Здесь не учитываются хотя бы такие факторы, как зональная структура простаты и индивидуальные биохимические особенности, определяющие скорость деградации PSA. Даже с математической точки зрения PSA-плотность не имеет смысла как самостоятельная переменная, что можно подтвердить, анализируя её единицы измерения:

$$PSA_{\text{плотн.}} = \frac{PSA_{\text{общ.}}}{V_{\text{прост.}}} = \frac{\text{нг/см}^3}{\text{см}^3} = \frac{\text{нг}}{\text{см}^6}$$

С нашей точки зрения, использование PSA-плотности в качестве предиктивного параметра является вынужденной мерой. Это эвристическая абстракция, приемлемая только потому, что метаболизм PSA прогнозировать крайне проблематично. Применение параметра с единицей измерения «нг/см⁶» в трёхмерном пространстве представляется абсурдным. Очевидно, PSA-плотность не может быть самостоятельным компонентом, который должен контролироваться при оценке клинической ситуации, а включение его в регрессионное уравнение может сделать результат иррациональным.

В свою очередь, нелинейный анализ соотношения между уровнем PSA и объёмом простаты с помощью самообучающихся ИНС может оказаться полезным, так как позволит интерпретировать его логически, а не математически. Преимущество такого подхода было показано в нашей модели.

Оценка диагностической валидности любого опухолевого маркера, в том числе и PSA, недвусмысленно даёт понять, что, уменьшая нижнее пороговое значение референсного интервала, мы жертвуем специфичностью, добиваясь повышения чувствительности. Следовательно, это привело бы к большему количеству «ненужных» биопсий. И наоборот, повышая пороговое значение, мы пропускаем большое количество случаев РПЖ. Разрешить эту дилемму можно с помощью комбинирования PSA и других биомаркеров в составе математических моделей, в том числе на основе ИНС. Уже после того, как Snow впервые применил ИНС в диагностике РПЖ, в рутинную клиническую практику вошёл анализ на свободную фракцию PSA (%fPSA) [146]. Естественно, в ближайшее время этот анализ был включён в новые версии предиктивных моделей, и оказалось, что учитывающая %fPSA ИНС имеет в полтора раза более высокую специфичность по сравнению с одним лишь анализом на %fPSA. Некоторые инструменты включают в себя нестандартные и/или инновационные параметры, такие как содержание PCA3 в моче, статус 4К-панели («панель четырёх калликреинов»), уровень [-2]proPSA, BRCA-статус и другие [159]. Такой инструмент автоматически становится малополезным для центров, где такие методики не практикуются рутинно; действительно, ввиду высокой стоимости массовое применение новых лабораторных исследований не оправдывает себя вне крупных академических учреждений и остаётся «экзотикой». Вместе с тем, их мощный диагностический потенциал в определённом количестве случаев необходим, поэтому совсем пренебрегать им при формировании прогностического инструмента нежелательно. Оптимальным вариантом действий является создание гибкого инструмента, способного при необходимости игнорировать некоторые входные данные. Отсутствующее значение в регрессионном уравнении сделает его неприменимым, а потому более удобной основой для этого инструмента будет ИНС. Обзор Stephan показал, что необходимо критически оценивать номограммы на базе логистической регрессии и ИНС для определения риска положительного результата биопсии простаты, и

что оба этих математических метода имеют несомненные преимущества перед применением отдельных маркеров [150].

ИНС привлекли внимание исследователей из самых разных областей науки. Тем не менее, ИНС не лишены специфических проблем. Например, они могут быть «излишне обучены», в результате чего алгоритм будет механически учитывать случайные закономерности распределения данных, обнаруженные в исходной популяции. Их алгоритм трудно интерполировать или экстраполировать за рамки проблемы, для решения которой они были разработаны. Ещё важнее то, что алгоритм ИНС, по образному выражению Akten и Ankara, представляет собой функционально «кота в мешке» («black box») [31]. Это означает, что трудно обрести полное понимание того, как функционирует модель, построенная на заданном наборе данных, и невозможно достоверно убедиться в том, что она удовлетворяет клиническому и статистическому здравому смыслу. Поэтому приверженцы классической статистики с крайней неохотой признают валидность ИНС. Трудно интерпретировать «вес», который присваивается каждой переменной в ИНС, что усложняет рационализацию результатов её работы. ИНС могут учиться (адаптироваться) на новых данных, но понимание паттернов их функционирования практически невозможно, что невыгодно отличает их от номограмм на базе логистической регрессии.

Недостатком классической пары «чувствительность-специфичность», применяемой в анализе предиктивной способности маркеров, диагностических методик и мультивариабельных моделей является то, что её оценка не учитывает наличия «порогового риска» и реальных последствий принятия клинического решения. Фетишизация чувствительности / специфичности и параметра AUC (площадь под кривой) в рамках ROC-анализа привели к тому, что в клинической практике нам доступно множество «высокоспецифичных» и «высокочувствительных» методик, применение которых по какой-то причине не улучшает в значительной степени результаты диагностического и лечебного

процесса. Нередко один и тот же анализ по данным разных исследований демонстрирует высокую специфичность для разных заболеваний, что не может не вызывать сомнений в ценности традиционной методологии для сравнения предиктивных моделей. По этим причинам в нашем исследовании в дополнение к традиционным методикам мы использовали метод построения кривых принятия решений (decision curve analysis), предложенный Andrew Vickers из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, одним из первых исследователей, критиковавших излишнюю абстрактность и оторванность от практики стандартных математических методов оценки эффективности маркеров и мультивариабельных моделей [164].

Большинство экспертов рекомендуют при выборе предиктивного инструмента из всего многообразия доступных моделей руководствоваться личным предпочтением и ориентироваться на «авторитетные» калькуляторы, поддержанные литературными данными. С нашей точки зрения, оптимальным вариантом является создание инструмента, основанного на собственных данных, в каждом отдельном центре. Учитывая современный уровень развития информационных технологий и большой поток пациентов, нуждающихся в биопсии простаты, решение данной задачи представляется вполне реальным. Среднестатистический центр, в котором выполняется около 20 биопсий простаты в месяц, уже через год будет способен накопить достаточно информации для создания собственного инструмента на основе ИНС. Он сможет работать с учётом возможностей и специфики работы в конкретном учреждении и будет пригоден для дальнейшего совершенствования.

Одной из основных трудностей в работе с предиктивными инструментами для РПЖ является преобразование их результата в конкретную клиническую рекомендацию для дальнейшего обсуждения с пациентом. Какое бы значение порогового риска мы ни брали, всегда следует учитывать соотношение риска упустить РПЖ (особенно агрессивный РПЖ) и риска, ассоциированного с

ненужной биопсией. Например, если повысить порог риска, при котором выполняется биопсия, то определённое количество пациентов ей не подвергнется (и, что немаловажно, не пострадает от ассоциированных с ней осложнений), что позволит получить благоприятный экономический эффект. Клиницист должен взвешивать риски и потенциальную пользу от установления диагноза РПЖ, чтобы понять, нужна биопсия или нет. При определении индивидуального порогового уровня риска нужно учитывать общее состояние пациента и ожидаемую продолжительность жизни.

Анализ чувствительности и специфичности не позволил нам сделать вывод о превосходстве какой-либо из изучаемых нами моделей, тогда как именно анализ кривых принятия решений продемонстрировал, что при пороговом уровне риска РПЖ до 20% (который может быть принят, например, у молодых, соматически здоровых мужчин, которым имеет смысл выполнять ТРБ при минимальном подозрении на РПЖ) применение любых предиктивных моделей бессмысленно, так как клиническая польза от них не будет превышать пользы от выполнения ТРБ всем пациентам с уровнем PSA более 4.0 нг/мл. При пороговом уровне риска более 90% (например, пожилой мужчина с высоким индексом коморбидности, принимающий антикоагулянты, которому гистологическая верификация РПЖ будет выполняться только по жизненным показаниям), имеет смысл использовать инструменты на основе регрессионного анализа (например, общедоступные калькуляторы риска). В диапазоне порогового риска от 20% до 90% наибольшую клиническую пользу могло бы принести использование инструмента на базе ИНС (Рисунок 5, Таблица 7).

Что касается прогнозирования клинически значимого (потенциально агрессивного) РПЖ, то здесь ИНС обладала наибольшей эффективностью практически на всём диапазоне пороговых уровней, хотя при значениях до 40% клиническая польза ИНС и PCPTRC была практически равнозначной (Рисунок 6, Таблица 8). Таким образом, подбор наиболее подходящего предиктивного

инструмента и определение необходимости его применения с помощью анализа кривых принятия решений является возможным элементом для построения системы персонализированной медицины для пациентов с подозрением на РПЖ.

В идеале, предиктивный инструмент, включающий в себя новые многообещающие биомаркеры (PCA3, 4K, PHI, BRCA-статус), мог бы оказаться более эффективным. Однако, основным требованием к массовой предиктивной модели в контексте популяционного скрининга должна быть доступность лежащих в её основе переменных.

Ограничением нашего исследования было то, что вошедшие в него пациенты имели уровень PSA более 4.0 нг/мл, так как именно это значение считается пороговым в большинстве учреждений Российской Федерации. Однако, общемировая тенденция заключается в снижении порогового уровня до 2.5 нг/мл, так как на диапазон 2.5-4.0 нг/мл может приходиться значительное число случаев локализованного рака простаты [14, 17]. В том случае, если станет общепринятым то, что пациенты с уровнем PSA более 2.5 нг/мл будут рассматриваться как кандидаты для биопсии простаты, инструмент на основе ИНС, вероятно, сможет быть адаптирован и для нового диапазона значений PSA.

Будущие исследования в этой области должны быть посвящены интеграции в модели новых геномных и молекулярных маркеров и разработке предиктивных инструментов, способных прогнозировать дополнительные клинически значимые конечные точки, такие как клиническое рецидивирование, онкоспецифическая смертность, долгосрочная выживаемость, осложнения и качество жизни.

6.2 Обсуждение эффективности разных методов анестезии при ТРБ

Трансректальная биопсия простаты под ультразвукографическим контролем является золотым стандартом диагностики РПЖ. Эта процедура (и некоторые её вариации) незаменима для корректной гистологической верификации аденокарциномы простаты. Несмотря на то, что ТРБ простаты – одна из самых

часто выполняемых инвазивных манипуляций в урологии, существует определённый дефицит стандартизации в отношении подготовки к ней пациентов и техники её выполнения [87].

Интуитивно понятно, что такая процедура как биопсия простаты требует применения какой-либо формы обезболивания. Биопсия без анестезии вызывает боль и дискомфорт у пациента, негативно влияя на его контакт с врачом и мешая взять адекватное количество материала из требуемых участков. Болезненными моментами являются, главным образом, введение датчика с насадкой в прямую кишку и прохождение через ткани биопсийной иглы.

Исторически, для обезболивания при ТРБ предложено много подходов: интаректальное введение анестезирующего геля, суппозитории с лидокаином, перипростатическая блокада, блокада полового нерва, нестероидные противовоспалительные препараты, введение трамадола, ингаляции оксида азота I и прочие [108, 142]. В нашем исследовании мы касались лишь наиболее часто применяемых методов, уже по каким-то причинам получившим распространение в клинической практике. Считается, что выбор метода должен зависеть от того, в каком учреждении проводится биопсия (т.е. в стационаре или амбулаторно), от уровня нагрузки на медицинский персонал и от предпочтения оператора. С точки зрения современных норм клинической практики с этим согласиться нельзя, так как, согласно парадигме коллегиальной модели взаимодействия между врачом и пациентом по Витчу, определяющим фактором в принятии решения должны быть интересы пациента [126]. Необходимо учитывать его индивидуальный болевой порог, сопутствующие заболевания (в т.ч. заболевания мочеполовой системы и прямой кишки), анамнез, предшествующие биопсии, социальный и интеллектуальный уровень, а также психологическое состояние.

Как показало наше исследование, предложенные в настоящее время методы анестезии для трансректальной биопсии действительно неравноценны. Нами были изучены два наиболее широко применяющихся способа обезболивания (введение

местноанестезирующего средства в форме геля в прямую кишку и перипростатическая блокада по методу Everest) и наш собственный метод, основанный на инфльтрации парапростатической клетчатки раствором новокаина (заявка на выдачу патента на изобретение №2015150487).

В нашем исследовании не изучалась общая анестезия. Masood изучали эффективность ингаляции газовой смеси «энтонокс» у 110 пациентов, которым выполняли ТРБ простаты, и продемонстрировали высокую эффективность этого метода [108]. Вместе с этим, данный вид обезболивания, как и другие варианты общей анестезии, требует участия анестезиологической бригады и дополнительного ухода со стороны медицинского персонала, а потому имеет весьма низкую экономическую эффективность и применяется очень редко. Peters указал на отличный результат при внутривенном введении пропофола с целью анестезии, но также обратили внимание на высокие затраты при выборе данного метода, а также на то, что в таком случае биопсия может быть выполнена только в условиях операционной, которая далеко не всегда оснащена ультразвуковым диагностическим аппаратом экспертного класса, наличие которого желательно для биопсии простаты [123]. Кроме того, Manikandan на примере 235 пациентов продемонстрировал, что правильно выполненная перипростатическая блокада практически не уступает в эффективности ингаляционному наркозу [106]. В связи с этим, мы считали целесообразным сравнивать только методы местной анестезии.

Одним из моментов, из-за которых перипростатическая блокада подвергается критике, является то, что неоднократные инъекции в проекции простаты и её сосудистых пучков вызывают фиброзные изменения тканей и затрудняют радикальные хирургические вмешательства в случае подтверждения диагноза РПЖ. Такая точка зрения представляется нам невзвешенной в виду того, что два дополнительных вкола иглы малого диаметра с двух сторон от простаты, следуя логике, вызовут гораздо меньше изменений, чем сама полифокальная

биопсия из 10-18 и более точек, выполняемая иглой калибра G18. Более того, согласно нашим данным, выявляемость РПЖ при адекватном обезболивании во время биопсии достоверно выше, а значит, оно позволяет снизить необходимость в выполнении повторных биопсий простаты и минимизировать риск фиброза, технически затрудняющего выполнение радикальной простатэктомии.

Набирающим популярность трендом в биомедицинских исследованиях является ориентированность на «сообщаемые пациентом результаты» (“patient-reported outcomes”), то есть на данные валидизированных анкет и опросов, в которых пациент самостоятельно оценивает уровень своего здоровья, физического и психологического комфорта / дискомфорта [58, 169]. Безусловно, эта позитивная тенденция – шаг вперед на пути от анализа массивов обезличенных данных к персонализированной медицинской науке. Именно поэтому в данном исследовании главным оцениваемым результатом была степень болезненности и дискомфорта, испытываемых пациентами.

Наше исследование, как и практически все остальные работы по данной тематике, было основано на применении ВАШ в качестве главного метода, с помощью которого оценивалась болезненность выполнения биопсии. К сожалению, ВАШ – неточный инструмент с плохой воспроизводимостью, но, по мнению многих авторов, нет лучшего способа для сравнения обезболивающих процедур для биопсии простаты. Чтобы дополнить информативность визуальной шкалы, мы выделили субпопуляцию пациентов, направленных для выполнения повторной ТРБ простаты из других центров, где не используются специальные методы обезболивания для этой процедуры. Мы полагаем, что результат, полученный при анализе ответов этой субпопуляции пациентов, можно считать более объективным, так как они могли на основании собственных болевых ощущений сделать вывод о том, являются ли методы местной анестезии при ТРБ эффективными.

Многие специалисты описывают хорошие результаты при использовании топических анестезирующих средств, наносимых на переднюю стенку прямой кишки («Катеджель», «Инстиллагель», «Эмла», спрей с лидокаином), указывая на их эффективность во время всех этапов выполнения биопсии [54]. Другие авторы скептически относятся к данным результатам, учитывая то, что топическая анестезия практически не сравнивается с методами проводниковой анестезии [97]. Кроме того, обезболивание слизистой прямой кишки не приводит к уменьшению дискомфорта от трансректального введения ультразвукового датчика и манипуляций на самой простате.

Issa сравнивал две группы пациентов, в одной из которых испытуемые получали 10 мл геля с содержанием лидокаина 2% ректально, а в другой анестезии не применялось вообще [77]. Было показано, что болезненность, оцениваемая по ВАШ, была ниже у пациентов в группе, получавшей гель с лидокаином. Однако, нужно с осторожностью подходить к оценке результатов этого исследования; на наш взгляд, некорректно сравнивать какой-либо метод анестезии с отсутствием анестезии как таковой. Более того, в дизайне данного исследования не было предусмотрено даже плацебо в контрольной группе.

Imani, исходя из гипотезы о том, что интенсивность восприятия боли с возрастом снижается, и рассуждая, что «обычно кандидаты для биопсии простаты старые», пришли к выводу о том, что у большинства пациентов логично ограничиваться только топической анестезией [76]. На наш взгляд, эта логика порочна, поскольку достоверные способы прогнозировать сохранность болевой чувствительности у отдельно взятого пациента отсутствуют. Кроме того, представляется, по меньшей мере, неэтичным отказывать пациенту в трудоёмком, но потенциально более эффективном обезболивании при любой инвазивной процедуре лишь на основании возраста; ни один автор не указывает возрастной порог, после которого возможен отказ от более эффективных методов диагностики и лечения.

Некоторые авторы рекомендуют готовить самостоятельно гелеобразные анестезирующие смеси, в которые могут входить лидокаин, опиаты (меперидин), блокаторы кальциевых каналов (например, нифедипин, дилтиазем) и т.п. На наш взгляд, этот подход нецелесообразен с точки зрения фармакологии данных веществ, а также отнимает слишком много времени у медицинского персонала. Одним из немногих готовых препаратов с местным действием, содержащих анестетик и блокатор Са-каналов (0.2%), является крем «Антролин», применение которого при ТРБ изучал Cantiello; нифедипин, входящий в его состав, должен блокировать кальциевые каналы клеточных мембран мышечных волокон анального сфинктера, чтобы осуществился эффект миорелаксации и введение зонда в прямую кишку осуществлялось менее болезненно [46]. На российском фармацевтическом рынке подобные готовые препараты практически недоступны, поэтому в нашем исследовании мы использовали официальный анестезирующий гель без каких-либо добавок. В целом, объём, состав и концентрация геля, да и сама методика его введения практически не стандартизованы и очень сильно варьируют у разных авторов. Несомненно, топическое нанесение геля с анестетиком является самым простым и неинвазивным методом обезболивания перед ТРБ, но эти преимущества нельзя назвать решающими, что мы и постарались доказать в своей работе.

Desgrandchamps провел исследование, в котором пациентов разделили на две группы, одна из которых получала перед биопсией гель с 2%-ным содержанием лидокаина ректально, а другая – гидрофильный гель для ультразвукового исследования в качестве плацебо [57]. Ни в одном из исследований этого коллектива не сообщалось о статистически значимом преимуществе лидокаин-содержащего геля перед стандартным гелем для УЗ-исследований, что согласуется с нашими результатами. В работе Sevik, в которой участвовали 100 пациентов, 20 мл геля с лидокаином, введённые интраректально перед ТРБ простаты, не продемонстрировали какого-либо преимущества перед

плацебо [48]. В то же время Raber в плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировал статистически значимое снижение болезненности при введении в прямую кишку ультразвукового зонда и самой пункции в случае использования геля с местным анестетиком (лидокаином), отмечая сопоставимое число осложнений [128]. Таким образом, результаты работ других авторов по этой теме являются противоречивыми. Целесообразно сравнение разных методов анестезии друг с другом в контролируемых условиях, чтобы разрешить эти противоречия. Мы попытались сделать это в нашем исследовании и получили статистически значимый результат.

Такие попытки предпринимались и другими авторами. Акау показал, что перипростатическая блокада оказалась более эффективной по сравнению с топической анестезией при ТРБ простаты из 16 точек [29]. Таких же результатов добился Lynn [104]. В ещё одном исследовании, выполненном Venegas-Ocampo, интратректальная анестезия с помощью геля даже в комбинации с пероральным приёмом ацетаминофена (500 мг) не продемонстрировала каких-либо преимуществ перед блокадой [163]. Следует отметить, в этих работах не оценивались детально такие последствия выбора метода анестезии, как частота осложнений и выявляемость РПЖ. Это объясняется тем, что в исследовании участвовали всего 90 пациентов, распределённых по трём группам. В руках опытного оператора ТРБ простаты имеет достаточно низкую частоту осложнений, поэтому отследить разницу по этому параметру на такой малой выборке не представлялось бы возможным. Этот недостаток мы адресовали в нашей работе, добившись адекватного объёма выборки и сравниваемых групп.

Что касается самостоятельной эффективности перипростатической блокады, то её оценка не являлась нашей целью, так как она уже доказана и продемонстрирована в работе Nash, в которой одному и тому же пациенту проводилась инъекция 1% раствора лидокаина в проекцию сосудисто-нервного пучка простаты с одной стороны и инъекция физиологического раствора хлорида

натрия с другой стороны в качестве контроля [116]. Результаты показали, что пациенты отмечали значительно меньше боли при манипуляции на той доле простаты, на стороне которой вводился лидокаин. В нашей работе перипростатическая блокада сравнивалась с другими методами анестезии с учётом влияния их на осложнения ТРБ и выявляемость РПЖ, что было бы невозможно выполнить, используя дизайн Nash, хотя он, несомненно, весьма убедительно продемонстрировал эффективность этой методики. Кроме того, Soloway и Öbek, активно пропагандировавшие необходимость обезболивания при ТРБ простаты, дополнительно подтвердили полученные ранее результаты [147]. Jones, в отличие от других авторов, использовали для блокады 20 мл 2% раствора лидокаина, и этой дозы было достаточно для обезболивания при выполнении сатурационной биопсии простаты из 24 точек [82]. В нашем исследовании сатурационная биопсия не выполнялась, поэтому мы посчитали возможным использовать стандартную дозировку анестетика в группе перипростатической блокады.

В ряде исследований изучались разные модификации перипростатической блокады, включая инъекцию лидокаина в область верхушки простаты как основной или дополнительный этап обезболивания. Оказалось, что при правильном выполнении блокада простатических нервов на любом уровне, как латерально от простаты, так и в апикальной зоне, была одинаково эффективна. Исключением оказалось исследование Wu, где инфильтрация выполнялась латерально от семенных пузырьков, и при таком способе введения разницы с плацебо не наблюдалось [171]. С другой стороны, Akpınar предложил блокаду тазового сплетения, при которой анестетик вводится латеральнее верхушки семенного пузырька, и получили хороший результат [30]. В связи с вышеуказанным, мы не оценивали данные модификации в нашей работе и пользовались стандартной техникой, выполняя инъекцию в области соединения

основания простаты и семенных пузырьков на участке, где простатические нервы ещё не начинают ветвиться.

Аналогично, по всей видимости, нет значимой разницы между применяемыми анестетическими препаратами. Rabets сравнил бупивакаин и лидокаин, не обнаружив в итоге различий в плане эффективности [129]. Von Knobloch применял 1% раствор быстродействующего анестетика артракаина [166]. Adsap использовал 1% раствор прилокаина перед биопсией простаты [27]. Во всех случаях получены удовлетворительные результаты, поэтому можно сделать вывод, что от выбора препарата эффективность обезболивания практически не зависит; в связи с этим, для перипростатической блокады мы применяли стандартный лидокаин, а для анестезии по собственному методу – 0.5% раствор новокаина, который является более дешёвым, доступным и менее кардиотоксичным, а значит, применимым в объёмах, достаточных для инфильтрации парапростатической клетчатки.

Активная ноцицепция при биопсии простаты складывается из двух компонентов: боль при введении ультразвукового зонда и боль при самой пункции железы. Luscombe и Cooke сообщили, что по меньшей мере 27% мужчин, подвергшихся ТРБ простаты, отмечают, что боль во время введения датчика настолько же сильна или даже сильнее, чем боль во время забора материала пункционной иглой [103]. В связи с этим представляет интерес то, что в исследовании Stirling было показано, что топическое нанесение геля с лидокаином в прямую кишку снижает болезненность от введения через анальный канал ультразвукового зонда, тогда как на боль непосредственно во время биопсии лучше всего влияет перипростатическая блокада [151]. Похожие результаты получил Cantiello, сравнивая проводниковую анестезию с комбинацией блокады и интаректального введения геля [46]. Из этого можно сделать два важных вывода. Во-первых, если оператор предпочитает топические методы анестезии, желательно вводить гель в прямую кишку до начала

манипуляций с ультразвуковым зондом, а не осуществлять его введение по биопсийному каналу насадки-проводника с уже проведённым через анальное отверстие датчиком, как рекомендуют некоторые авторы. Во-вторых, двухмоментная анестезия с одновременным использованием анестетического геля и перипростатической блокады может оказаться более эффективной, чем два этих метода в отдельности. Это может иметь клинический смысл, но неоправданно осложняет и затягивает манипуляцию, а кроме того, увеличивает её стоимость, что недопустимо в условиях массового выполнения ТРБ простаты в специализированных центрах. Нами был предложен новый способ анестезии, подразумевающий одновременное обезболивание анального канала и простаты (заявка №2015150487), и мы посчитали нужным сравнить его эффективность с классическими методиками в настоящем исследовании.

Нашу рабочую гипотезу №1 можно считать подтверждённой. Мы смогли отвергнуть нулевую гипотезу, поскольку непараметрические методы статистики подтвердили наличие значимых различий между тремя группами пациентов. Дальнейший парный анализ рабочих групп с контрольной группой показал, что статистически значимой разницы в плане болезненности процедуры между пациентами, которым выполнялась топическая анестезия, и пациентами, у которых не применялось специфических методов анестезии, нет. В то же время, классическая перипростатическая блокада и новый инфильтрационный метод анестезии показали неплохой результат при сопоставлении с контрольной группой. Подводя итоги этого анализа, мы выражаем солидарность с авторами, которые считают, что топическая анестезия не выполняет свою задачу при ТРБ простаты, обезболивая только и так бедную ноцицепторами стенку прямой кишки и, в лучшем случае, анальный канал.

Это подтверждается дополнительным анализом, выполненным в субпопуляции пациентов, направленных на ребиопсию простаты. Эти пациенты в первый раз подвергались ТРБ в других центрах, где нет возможности

использовать специфические методы анестезии. Учитывая то, что у нас есть возможность и опыт применения специальных методик обезболивания, мы посчитали неэтичным отказывать в них пациентам в научных целях, чтобы сформулировать группу контроля. Поэтому дополнительный анализ, выполненный у вышеобозначенной субпопуляции пациентов, был необходим для объективизации полученных результатов. Эти пациенты могли сравнить болевые ощущения, испытанные во время первичной и вторичной биопсии, и сообщить, отличались ли они в лучшую или худшую сторону. Значительная часть пациентов (более 60%), которым при повторной биопсии вводили в прямую кишку лидокаин-содержащий гель, не отметила значительных различий в плане интенсивности боли. В то же время, пациенты, которым выполнялась инфильтрация параппростатической клетчатки или перипростатическая блокада, отметили существенное превосходство данных видов обезболивания. Этот анализ был максимально объективным, насколько это было возможно в нашей когорте, так как мы добровольно отказались от выполнения процедур без обезболивания и применения плацебо по этическим соображениям.

Безусловно, боль во время ТРБ простаты является нежелательным и травмирующим для пациента событием. Вместе с тем, она может иметь не только субъективные последствия, но и вполне осязаемо повлиять на исход заболевания у этих пациентов. Дело в том, что любая болезненная процедура потенциально снижает комплаентность и может провоцировать отказ от выполнения таких манипуляций в будущем, даже в случае крайней необходимости. Автор был свидетелем выполнения крайне болезненных и травматичных ТРБ простаты, после которых пациенты, используя яркую и иногда ненормативную лексику, выражали категорический отказ от каких-либо повторных инвазивных манипуляций, даже если бы он грозил им смертью, а в некоторых случаях и отказ от обращения за официальной медицинской помощью в какой бы то ни было форме. Такие конфликтные ситуации должны предотвращаться ещё при

проведении дооперационного консультирования пациентов и информирования их о возможных рисках и последствиях проведения процедуры; определённую роль в их регулировании должен играть и институт клинических психологов. Оператор, выполняющий биопсию, со своей стороны должен соблюдать все необходимые технические приёмы, чтобы снизить вероятность подобных исходов. Это побудило нас выполнить анализ, в рамках которого мы оценили потенциальное согласие пациентов на повторную биопсию простаты в случае её необходимости. Статистически значимые различия между исследуемыми группами подтвердили, что проведение ТРБ с применением перипростатической блокады или инфильтративной анестезии существенно повышает комфортность выполнения манипуляции и положительно влияет на комплаентность.

Бразильский автор Temiz был одним из немногих, кто оценил влияние эффективности обезболивания при биопсии простаты на выявляемость РПЖ [155]. Они указали на то, что эффективный метод анестезии (например, перипростатическая блокада) позволяет безболезненно забрать материал из верхушки и латерально расположенных частей периферической зоны простаты, т.е. из зон, которых стараются избегать операторы, не применяющие активно специальные методы обезболивания. Помимо этого, Temiz указал, что при достижении хорошего уровня анальгезии можно свободно манипулировать ультразвуковым зондом и взять образцы из всех участков простаты, которые покажутся подозрительными. Именно эти факторы они связали с повышением выявляемости РПЖ в группе пациентов, у которых применялась проводниковая анестезия. Мы не стали оценивать выявляемость РПЖ в наших группах в этой части исследования, поскольку поставили задачу поиска взаимосвязи между выявляемостью РПЖ и методом вспомогательной визуализации при прицельной биопсии простаты (см. главу V). В связи с этим, в данной главе мы поставили себе другую задачу, чтобы избежать эффекта “data mining” (многократное «раскапывание» массивов данных в поисках статистически значимых различий) и

получения недостоверных результатов. Дело в том, что может существовать ещё одна причина, по которой существует взаимосвязь между выявляемостью РПЖ и адекватностью обезболивания при ТРБ, на которую не указывали Temiz и другие авторы. Когда пациент находится в сознании и не может быть зафиксирован в положении на боку, при очень сильных болевых ощущениях он может проявлять психическое и моторное беспокойство, дрожать, совершать резкие движения тазом, провоцируемые не только болью, но и страхом от внезапного звука щелчка пружины биопсийного пистолета. Может отмечаться и спастическое сокращение тазовой мускулатуры, влияющее на позиционирование ультразвукового датчика. Естественно, такие грубые движения непредсказуемым образом оказывают влияние на траекторию биопсийной иглы. В результате оператор получает биопсийный материал, взятый, в лучшем случае, не из той зоны простаты, из какой намеревался. Может быть взят материал из стенки кишки, из парапростатической клетчатки и т.п., а в некоторых случаях из-за сбоя в работе режущего механизма иглы в ней оказывается всего лишь сгусток крови, слизь или фрагментированная («зажёванная») ткань. Интерпретировать такой материал гистологически часто оказывается невозможным, в результате чего ТРБ не позволяет ни подтвердить, ни исключить РПЖ. Подобные ситуации практически не описываются в литературе по ряду причин. Во-первых, известно и закономерно нежелание врачей хирургических специальностей описывать свои неудачи, трудности, ошибки и осложнения, особенно при проведении так называемых «малых» манипуляций, к которым относится ТРБ простаты. Во-вторых, эти ситуации далеко не всегда осознаются медицинским персоналом; гистолог не желает «признавать поражение» и делает заключение по явно неинформативному материалу, исходя из «презумпции отсутствия рака», исключая РПЖ. В результате уролог не получает обратной связи и не делает выводов из своей ошибки, что замыкает порочный круг. Мы хотели обратить на это внимание и оценили частоту получения неинформативного материала при биопсии простаты в условиях прямого взаимодействия и доверия с морфологами. В результате наш

анализ подтвердил, что качество биопсийного материала в целом лучше при применении специальных методов анестезии, характеризующихся высокой эффективностью. Контрольная группа и группа, в которой применялся лидокаин-содержащий гель, имели сопоставимо высокую частоту неинформативных биопсий.

Выше мы описали то, как изменение траектории иглы влияет на результативность ТРБ простаты. Очевидно, что оно может влиять и на частоту развития осложнений, в частности, геморрагических. Кроме того, инъекционные методы обезболивания сами по себе могут быть причиной развития некоторых нежелательных явлений. В связи с этим, мы посчитали нужным сравнить частоту развития осложнений ТРБ простаты при разных методах анестезии. Влияние выбора метода анестезии на частоту осложнений ТРБ сложно оценить по данным мировой литературы, так как отсутствует чёткое определение того, что считать осложнением данной манипуляции. Например, самостоятельно купирующиеся и не требующие гемотрансфузии ректоррагия и гематурия могут не считаться осложнениями у отдельных авторов, но мы не могли с этим согласиться, так как эти явления вызывают стресс у пациента и потенциально могут снизить его комплаентность, так же как и болевые ощущения. В связи с этим, в нашем исследовании даже минимальные нежелательные явления, имеющие причинно-следственную связь с ТРБ, классифицировались как осложнения.

Mallick сравнивал болезненность биопсии при введении лидокаин-содержащего геля в прямую кишку и при перипростатической блокаде, обратив также внимание на частоту осложнений процедуры. Они сообщили об «отсутствии серьёзных осложнений методов обезболивания» [105]. На наш взгляд, невозможно разграничивать осложнения непосредственно биопсии простаты и обезболивания перед ней, учитывая то, что это два этапа одной и той же манипуляции, выполняющиеся в одной анатомической области. Более того, согласно нашей гипотезе, интенсивность болевых ощущений пациента прямо

влияет на качество выполнения самой биопсии. Mallick сообщили о частоте «продолжающейся» гематурии, равной 2%, и о частоте гемоспермии, равной 1%. Весьма низкие значения такого порядка сообщаются и некоторыми другими авторами. На наш взгляд, они могут быть искусственно заниженными по двум причинам: во-первых, из-за описанной выше проблемы с определением осложнений, во-вторых, из-за того, что биопсия простаты в большинстве случаев является амбулаторной процедурой, и в такой ситуации нельзя объективно оценить частоту развития осложнений в ближайшие дни после манипуляции. Мы имели возможность госпитализировать пациентов после биопсии простаты и обеспечить прямое врачебное наблюдение, а поэтому, надеемся, смогли добиться объективной оценки частоты её осложнений.

В целом, наши показатели частоты осложнений биопсии простаты не сильно отличались от общемировых, представленных в мета-анализе, опубликованном в журнале *European Urology* [101]. Частота развития острой задержки мочи, усугубления СНМП и фебрильной лихорадки несколько различалась между изучаемыми группами и контрольной группой, но ни в одном случае разница не достигла порога статистической значимости.

Отдельно следует уделить внимание геморрагическим осложнениям, к которым относят гематурию, уретроррагию, ректоррагию и гемоспермию. Гематурия и уретроррагия значительно реже отмечались при применении перипростатической блокады и инфильтрации парапростатической клетчатки новокаином, что может быть связано с эффективностью обезболивания. Что касается частоты развития гемоспермии, то статистически значимых различий по этому параметру не обнаружено - возможно, в связи с тем, что не все пациенты сохраняют сексуальную активность, и из-за этого данный анализ мог получиться неполноценным. Интересно, что ректоррагия достоверно реже отмечалась при использовании перипростатической блокады по методу Everest по сравнению с контрольной группой, но не при использовании предложенного нами метода

анестезии, несмотря на то, что в предшествующих анализах они продемонстрировали сопоставимое качество обезболивания. Возможное объяснение заключается в том, что предложенный нами метод основан на трансперинеальном введении большого количества раствора новокаина в парапростатическую клетчатку по принципу инфильтрационной анестезии. При пункции простаты в просвет прямой кишки может попадать раствор анестетика, которым имbibированы окружающие простату ткани; неизбежное повреждение кровеносных сосудов приводит к тому, что раствор окрашивается в красный цвет и его массивное истечение из анального отверстия во время или после ТРБ может быть ошибочно принято за ректоррагию.

Ухудшение эректильной функции после биопсии простаты имело транзиторный и, вероятнее всего, психогенный характер [115]. По частоте развития этого осложнения достоверных различий между группами не было.

Проверяя вторую рабочую гипотезу, мы установили, что эффективность обезболивания при биопсии простаты может зависеть от уровня PSA крови. Топическая анестезия с помощью лидокаин-содержащего геля имела одинаковую эффективность как в группе пациентов с PSA меньше 10 нг/мл, так и в группе пациентов с более высокими значениями содержания этого маркера. Предложенный нами метод анестезии также оказался одинаково эффективным в этих двух группах. Тем не менее, мы смогли отвергнуть нулевую гипотезу благодаря тому, что в целом хорошо себя зарекомендовавшая перипростатическая блокада оказалась значительно менее эффективной при высоких значениях PSA (более 10 нг/мл), даже с учётом поправки Бонферрони, использованной для этого *post hoc* анализа. Мы объясняем это тем, что перипростатическая блокада требует прецизионного введения сравнительно небольшого объёма анестетика в проекцию сосудисто-нервного пучка, который обнаруживают ультразвукографически, ориентируясь на признак Everest, описываемый как «заснеженная горная вершина». Пациенты с высоким уровнем PSA нередко

имеют запущенный онкологический процесс со стадией первичной опухоли T3 и более. Прорастание РПЖ за пределы капсулы простаты и в семенные пузырьки нарушает нормальную футлярную анатомию малого таза, приводит к поражению или смещению сосудисто-нервного пучка и нередко делает невозможной перипростатическую блокаду в её классическом варианте.

Мы постарались учесть и то, что пункция простаты является не единственным источником боли при биопсии; большую роль может играть и введение ультразвукового зонда в прямую кишку. Логично, что в большей степени страдают от этого пациенты с хроническими заболеваниями прямой кишки и анального канала, которые нередко встречаются в общей популяции (например, геморрой или анальные трещины). Насколько нам известно, в нашем исследовании впервые отдельно изучены нюансы обезболивания при ТРБ простаты у этого контингента пациентов. Мы обнаружили, что перипростатическая блокада по Everest у них теряет свою эффективность, так как её осуществление возможно только после введения датчика через анальное отверстие и визуализации простаты. Топическая анестезия оказалась одинаково эффективной в обеих группах, а трансперинеальная инфильтрация парапростатической клетчатки оказалась даже более эффективной у пациентов с поражением прямой кишки, что может быть связано с разным соотношением компонентов афферентной иннервации у них. Насыщение парапростатической клетчатки раствором анестетика перед введением датчика не только анестезировало область ануса, но и расслабляло его сфинктер, облегчая самый болезненный момент в выполнении ТРБ для этих пациентов.

Таким образом, мы доказали, что существующие методы анестезии при ТРБ простаты неравноценны, и при выборе метода обезболивания следует руководствоваться рядом клинических факторов, таких как уровень PSA и наличие сопутствующих заболеваний.

6.3 Диагностическая эффективность прицельной биопсии простаты

Согласно современным стандартам, рак простаты выявляется с помощью тонкоигольной биопсии под контролем ультразвука [68]. Трансректальное ультразвуковое исследование позволяет определить анатомические ориентиры простаты – её границы и внутренние зоны, но не может достоверно отобразить узлы аденокарциномы в её тканях. Поэтому в большинстве случаев биопсию простаты ориентируют по её зонам, забирая материал из основания, середины и верхушки. Тем не менее, при использовании таких схем биопсия выполняется «вслепую» по отношению к очагам опухоли, которые могут присутствовать в железе. На ранних стадиях заболевания, когда очаги мелкие и могут находиться на большом расстоянии друг от друга, они могут быть упущены при биопсии, что приводит к ложноотрицательным результатам. В то же время, именно на данном этапе заболевание лучше всего поддаётся лечению и имеет наиболее благоприятный исход. Роль других вариантов визуализации простаты и наведение при биопсии с их помощью до сих пор обсуждаются.

Многочисленные исследования по данным повторных биопсий простаты указывают на то, что чувствительность стандартных ТРБ под ультразвуковым наведением может составлять всего лишь 50%, что означает, что мы можем упускать до половины случаев РПЖ при биопсии [81].

Наше исследование было нацелено на определение наилучшего метода для идентификации и описания злокачественной ткани простаты, способного повысить эффективность наведения при биопсии. Мы оценивали стандартную биопсию с ультразвуковым контролем, биопсию с когнитивным МРТ-наведением и биопсию в доплерографическом режиме с биопсией простаты под пальцевым контролем, которая до сих пор применяется во многих лечебных учреждениях.

Ценность ультразвукового исследования в сочетании с цветным доплеровским картированием в выявлении рака простаты изучалась во многих работах [70, 120, 165]. В нашем исследовании мы уделили особое внимание

энергетической доплерографии и её сочетанию с магнитно-резонансной томографией при наведении на очаг во время биопсии простаты.

Невыгодное соотношение между пользой и вредом от скрининга и избыточного лечения РПЖ делают актуальным более тщательный отбор пациентов для биопсии простаты. Этому вопросу мы касались в главе III, но существует ещё один путь решения данной проблемы, который заключается в более широком применении методик прицельной биопсии простаты. Благодаря ним возможно наведение и целенаправленный забор материала из основного очага, подозрительного на РПЖ, который можно считать клинически значимым. При этом избегается возможная биопсия участков с изменённой гистологической структурой, представляющих собой фокусы индолентного рака, и снижается риск гипердиагностики РПЖ. В связи с этим, в данной главе мы сделали акцент на роли методик наведения при биопсии простаты для выявления именно КЗРПЖ. Для определения того, является ли опухоль клинически значимой, мы использовали критерии Эпштейна для биопсийного материала. Изначально концепция индолентных или неагрессивных опухолей простаты была предложена после изучения большого объёма аутопсийного материала. В дальнейшем Эпштейн и МакНил высказали точку зрения, что клинически незначимым может считаться РПЖ с суммой баллов Глисона 6 и менее и объёмом ткани меньше 0.5 см³. Несмотря на то, что определённая статистическая взаимосвязь между результатами гистологического исследования биопсийного и операционного материала существует и позволила сформулировать критерии Эпштейна для клинически незначимого РПЖ, биопсия может недостоверно отражать степень дифференцировки клеток и ожидаемый объём опухоли [158]. То, что мы ориентировались преимущественно на биоптаты, является ограничением нашего исследования.

Расхождения между заключением гистологического исследования материала систематической биопсии простаты и материала, полученного при

радикальной простатэктомии, имеют место в 24-40% случаев [39]. Систематическая биопсия может пропускать часть случаев клинически значимого РПЖ с высокой суммой баллов Глисона при относительно малом объеме поражённой ткани. Оптимальная стратегия для выполнения биопсии должна селективно выявлять случаи КЗРПЖ и минимизировать риск избыточного лечения индолентного РПЖ. В последние годы в качестве способа улучшить этот диагностический этап пропагандируется прицельная fusion-биопсия со слиянием изображений МРТ и ТРУЗИ. В одном мета-анализе было указано, что fusion-биопсия приводит к повышению выявляемости всех случаев РПЖ с отношением вероятностей, равным 1.09. Для КЗРПЖ сообщается об отношении вероятностей, равном 1.22, что приблизительно соответствует результатам нашего исследования с поправкой на то, что мы использовали когнитивную fusion-биопсию, о чём будет сказано далее [135]. Предполагается, что такая разница в выявляемости РПЖ частично связана с тем, что МРТ-УЗИ-fusion биопсия позволяет брать материал из передней части простаты, которая зачастую пропускается при стандартной биопсии. При этом как стандартная, так и биопсия с МРТ-наведением в общей когорте нашего исследования имели несомненные преимущества перед ТРБ под контролем пальца, которая до сих пор применяется в ряде лечебных учреждений.

Наши результаты согласуются с крупным исследованием Haffner с участием 555 пациентов, в котором перед первичной биопсией всем выполнялась мультипараметрическая МРТ [67]. Когнитивная МРТ-биопсия значительно превосходила систематическую биопсию. Показатель выявляемости всех случаев рака составил 54%; при этом 82% всех случаев РПЖ оказались клинически значимыми. В группе из 351 пациента с отклонениями на МРТ выявляемость РПЖ при прицельной биопсии составила 72%. Labanaris продемонстрировал выявляемость РПЖ, равную 56% при прицельной когнитивной МРТ-биопсии и 18% при расширенной биопсии из 18 точек; возможно, эти данные не согласуются

с нашими из-за того, что в рассматриваемой работе участвовали только пациенты с отрицательным результатом гистологического исследования в анамнезе [88].

В исследовании Sciarra эффективность когнитивной МРТ-биопсии была доказана у пациентов с предшествующим отрицательным результатом биопсии простаты [141]. Среди 75 пациентов с признаками РПЖ на МРТ малого таза выявляемость при биопсии достигла впечатляющего уровня, будучи равной 88%, причём большая часть случаев РПЖ оказались клинически значимыми. По данным Labanaris этот показатель составил 74% [88]. На наш взгляд, это делает отклонения на МРТ абсолютным показанием к той или иной форме fusion-биопсии простаты.

Наше исследование в совокупности с вышеуказанными литературными данными демонстрирует перспективность широкого применения когнитивного МРТ-наведения при биопсии простаты в клинической практике. Вместе с тем, успешность применения методики зависит от технического навыка оператора. Можно предположить, что на её эффективность прямым образом может повлиять размер подозрительного очага. Вероятно, прицельная биопсия из малых опухолей менее успешна без использования аппаратной fusion-методики.

Большинство исследований по прицельной биопсии было проведено в популяции пациентов с предшествующей негативной биопсией простаты в анамнезе, тогда как иные показания и условия выполнения этой манипуляции остаются сравнительно малоизученными. В частности, желание пациента, рассмотрение участия в протоколе активного наблюдения и возможность фокальной терапии РПЖ могут быть поводами к первичному выполнению прицельной биопсии. Кроме того, исходя из новых тенденций в медицине, не исключено, что в будущем схематическую биопсию на месте стандарта диагностики РПЖ сменит именно прицельная биопсия с использованием данных МРТ. Так, в недавнем сообщении Национальной службы здравоохранения Великобритании указано, что мультипараметрическая МРТ с биопсией является в

ряде случаев более экономически эффективным подходом, чем биопсия под контролем ТРУЗИ, имея высокую чувствительность к РПЖ промежуточного и высокого риска. В мета-анализе Rooij также показано, что экономическая эффективность стратегии выполнения биопсии после МРТ не ниже, чем у общепринятой ныне стратегии систематической биопсии, а негативное влияние на общее качество жизни и суммарная инвазивность диагностических процедур оказываются при ней даже ниже [135]. В связи с этим, наше исследование выглядит актуальным, так как в него вошла сплошная выборка пациентов, нуждающихся в ТРБ простаты, а не некий ограниченный контингент.

Сообщается, что отношение вероятностей для диагностики клинически незначимого рака простаты для МРТ-ТРУЗИ fusion-биопсии составляет 0.73, что трактуется как положительный результат в плане избегания диагностики индолентных форм рака [135]. На наш взгляд, частота «избегания» реально существующего диагноза, пусть и незначимого в данный момент времени с клинической точки зрения, не может являться оцениваемой конечной точкой в медицинском исследовании, а потому данный параметр мы не оценивали. Тем не менее, в наших результатах продемонстрирована разница в выявляемости РПЖ и КЗРПЖ для отдельных методик, что подчёркивает их дискриминативную способность.

Любопытно, что при анализе среди пациентов с промежуточным уровнем PSA выявляемость РПЖ в группах схематической биопсии и биопсии с МРТ-наведением не имела статистически значимых различий, составляя 36.3% и 47.1% соответственно, но выявляемость КЗРПЖ была выше именно во второй группе (37.6% против 15.4%). Это может объясняться тем, что «слепой» забор материала из простаты либо приводит к случайному попаданию в истинно незначимые мелкие изоэхогенные фокусы карциномы, либо к касательному попаданию в потенциально значимые очаги РПЖ, которые в результате ошибочно трактуются как незначимый рак. Прицельная биопсия, напротив, позволяет целенаправленно

взять материал из предполагаемого ядра главной опухоли (index lesion) и, теоретически, более достоверно оценить степень поражения простаты, объём очага и сумму Глисона, а значит, получить правдоподобную интерпретацию клинической значимости РПЖ у конкретного пациента. В будущем необходимо проведение исследований со схожим протоколом, но с включением в анализ результатов гистологического исследования препаратов, полученных при радикальной простатэктомии.

Весьма интересный результат был получен нами в «серой зоне PSA» при сравнении выявляемости РПЖ и КЗРПЖ в группе схематической биопсии под ТРУЗИ-контролем и в группе, в которой биопсия выполнялась с пальцевым контролем. Оказалось, что выявляемость РПЖ в первой группе была значительно выше, но разница в выявляемости КЗРПЖ не достигала порога статистической значимости. Почти все случаи РПЖ, выявленные при биопсии под контролем пальца, были клинически значимыми (выявляемость РПЖ - 14%; выявляемость КЗРПЖ – 11.9%). Дело в том, что эта примитивная методика позволяет с высокой степенью надёжности выявлять лишь массивные, в большинстве случаев пальпируемые очаги рака, которые несомненно являются клинически значимыми. Таким образом, доля «незначимых» случаев РПЖ, выявляемых при биопсии под контролем пальца, становится ничтожной. Те же очаги могут выявляться при ТРУЗИ и являются лёгкой мишенью для стандартной схематической биопсии. Вероятно, именно поэтому разница в выявляемости КЗРПЖ при этих двух методиках является незначительной.

Возможность выполнения прицельной биопсии с небольшим числом вколов и меньшей степенью дискомфорта пациента описывается как один из плюсов fusion-биопсии. Однако, нам удалось добиться хорошего уровня безболезненности и комфортности систематической биопсии с помощью методов проводниковой анестезии, что продемонстрировано в главе IV, а потому данное преимущество мы относим на второй план. Главной целью биопсии должна быть

диагностика РПЖ и забор материала для гистологического исследования в достаточном количестве, а хорошая переносимость процедуры в идеале должна обеспечиваться грамотным выбором метода и осуществлением анестезии, а не ограничением времени манипуляции и количества биоптатов.

Предшествующие исследования показали, что ЭДГ обладает высокой отрицательной предиктивной ценностью, а значит, с её помощью можно дифференцировать РПЖ низкого риска от очагов промежуточного и высокого риска. Наши результаты показали, что ЭДГ как самостоятельный метод наведения не влияет на выявляемость РПЖ и КЗРПЖ, хотя позволяет снизить частоту ректоррагии благодаря возможности коррекции траектории биопсийной иглы при визуализации сосудистых сплетений стенки прямой кишки [12].

Изначально МРТ применялась только как способ стадирования РПЖ, позволяющий подтвердить или исключить экстракапсулярное распространение процесса. По мере совершенствования визуализации органов малого таза с помощью МРТ, в частности, благодаря появлению новых модальностей и интеграции их в метод мультипараметрической МРТ, стала возможной идентификация и топическая диагностика очагов аденокарциномы простаты. Естественным образом заинтересовала возможность выполнения прицельной биопсии простаты с ориентировкой на эти данные [127, 152].

Использование магнитно-резонансной томографии малого таза у пациентов, которым показана биопсия простаты, позволяет идентифицировать очаг, подозрительный на РПЖ. В то время как даже выполнение МРТ в обычном режиме у таких пациентов экономически затратно, иногда трудноосуществимо и не всегда целесообразно, биопсия простаты с истинным МРТ-наведением или аппаратным fusion-наведением остаётся опцией, практически недоступной для большей части населения. В большей степени оправдана биопсия с когнитивным МРТ-наведением. Нередко в литературе она характеризуется как «простой метод», но это касается скорее оснащённости лечебного учреждения, чем

простоты выполнения. На наш взгляд, этот метод труден в освоении и требует от оператора отличного знания как тонкостей ультразвуковой диагностики, так и МРТ-семиотики, а потому обладает неблагоприятной кривой обучения. Тем не менее, данный вариант биопсии заслуживает внимания; обзор Moore показал на основании данных 22 отдельных исследований, что когнитивная fusion-биопсия обладает более высокой точностью, чем слепая схематичная биопсия [112]. Результаты сравнения когнитивной и аппаратной методик остаются неоднозначными.

«Слияние изображений» (image fusion) представляет собой процесс комбинирования релевантных данных из двух и более изображений с целью формирования единого изображения, более информативного, чем исходные. В медицине эта технология была впервые применена в визуализации центральной нервной системы. Что касается её применения в диагностике рака простаты, первопроходцами были Kaplan, выполнившие в 2002 году МРТ-ТРУЗИ fusion-биопсию простаты и заключившие, что «этот метод в перспективе может повысить эффективность биопсии простаты» [83]. В 2007 году учёные Национального онкологического института США совместно с сотрудниками Philips Research North America и Traxtal Inc. на примере пяти пациентов продемонстрировали, что эта процедура может выполняться точно и быстро. На сегодняшний день одобрено уже пять устройств для fusion-биопсии, включая PercuNav и Hitachi HI-RVS [80]. Существует даже вариант роботической fusion-биопсии простаты с использованием устройства Artemis. Сообщается, что выявляемость РПЖ при использовании этих систем в два раза превышает таковую при схематической биопсии простаты. К сожалению, их стоимость делает затруднительным массовое использование данной методики. В связи с этим, мы посчитали целесообразным повысить выявляемость РПЖ, внося модификации в прицельную биопсию с когнитивной регистрацией МРТ.

Отдельно проанализировав результаты гистологического исследования схематично и прицельно взятых образцов, мы установили, что в 14.7% случаев РПЖ обнаруживался только в столбиках, взятых из подозрительного очага, а стандартная биопсия давала отрицательный результат. Этот показатель способен объяснить более высокую выявляемость РПЖ при использовании когнитивного МРТ-наведения. В то же время, следует отметить, что у 10 пациентов (4.4%) РПЖ выявлялся лишь при схематической биопсии, а в биоптатах, взятых прицельно, очагов карциномы обнаружено не было. Это может объясняться тем, что в данных случаях материал был взят из аденоматозного узла с нетипичными характеристиками на МРТ и ТРУЗИ. Возможны технически сложные случаи, когда мишень расположена в глубине железы, в переходной зоне или передней фибромускулярной строме; при этом, в зависимости от консистенции простаты, возможно смещение её относительно датчика во время мануального продвижения иглы к очагу, а значит и смещение траектории внутренней её части при активации спускового механизма. Таким образом, можно сделать вывод о том, что нельзя полностью отказываться от схематической биопсии в пользу прицельной методики с когнитивным МРТ-наведением. Ни один метод визуализации не является совершенным; 100%-ная корреляция с результатом патогистологического исследования недостижима. В связи с этим следует опасаться возможности отвлечения внимания оператора и излишней концентрации на хорошо заметном, но потенциально ложноположительном очаге, когда истинный РПЖ может иметь изоэхогенные / изоинтенсивные характеристики и нетипичную локализацию. На данный момент ни одно исследование не смогло доказать, что прицельная биопсия может превзойти комбинацию прицельной и схематической методик. Возможно, комбинированная биопсия (12-точечная схема + прицельный забор из 1-2 точек) является «золотой серединой», которой стоит отдавать предпочтение перед исключительно прицельной методикой и различными вариантами «расширенных» схем, в

частности, сатурационной трансректальной и картирующей трансперинеальной биопсии [139].

В нашей практике мы пробовали объединить когнитивное МРТ-наведение с ЭДГ в реальном времени, исходя из того, что структура сосудистого русла опухоли является одним из определяющих её макроскопических признаков. Опухоль простаты дифференцируется на МРТ отчасти из-за особенностей васкуляризации, особенно если речь идёт о мультипараметрической МРТ, в рамках которой проводится получение изображений с контрастированием. Таким образом, комбинация когнитивного МРТ-наведения и ЭДГ может служить своего рода более дешёвым аналогом аппаратной fusion-биопсии, облегчая ориентировку по МРТ-снимку. Главным недостатком когнитивной МРТ-биопсии является высокая вероятность человеческой ошибки при экстраполивании данных МРТ без компьютерного ассистирования. Основываясь на данных литературы и логических умозаключениях, мы предположили, что возможна корреляция между локализацией подозрительного очага по данным МРТ и ЭДГ, а значит, биопсия с учётом данных МРТ и ЭДГ-контролем в реальном времени может с некоторым успехом заменить аппаратную fusion-биопсию. Исследование Но показало, что в 66.7% случаев биоптаты, взятые из участков с аномальным ЭДГ-сигналом, оказались положительными [70]. Любопытно, что в нашем исследовании ЭДГ как самостоятельный метод наведения не продемонстрировал выдающихся результатов. Выявляемость РПЖ и КЗРПЖ при использовании ЭДГ в реальном времени лишь немного превосходила соответствующие значения для стандартной схематической биопсии простаты; при этом разница не достигала порога статистической значимости. Отсюда можно сделать вывод о низкой специфичности энергетической доплерографии в выявлении очагов локализованного рака простаты, которую, однако, можно компенсировать с помощью когнитивной регистрации МРТ. Некоторые авторы указывают на трудности при выявлении РПЖ в передней части и переходной зоне простаты с

помощью ЭДГ; в то же время, именно для верификации наличия рака этой локализации действительно необходимы прицельные методики. Таким образом, складывается курьёзная ситуация: ЭДГ хорошо выявляет очаги, с забором материала из которых и так удовлетворительно справляется схематическая биопсия, что усиливает сомнения в самостоятельной ценности метода для наведения при биопсии по сравнению со стандартным ТРУЗИ.

Sauvain сообщает о высокой отрицательной предиктивной ценности ЭДГ в дифференциальной диагностике между РПЖ низкой и промежуточной / высокой степени риска [136]. На практике же отрицательная предиктивная ценность оказывается бессмысленной в том случае, если страдает положительная предиктивная ценность. Нет реального клинического смысла в дифференциальной диагностике между РПЖ разных степеней риска с помощью ЭДГ, так как в большинстве случаев этот метод не позволяет достоверно установить факт РПЖ как такового в виду большого количества ложноположительных результатов. По всей видимости, далеко не любой гиперваскулярный очаг в ткани простаты следует считать потенциальным очагом РПЖ. Опыт трансуретральной резекции простаты показывает, что сосудистые сплетения могут обнаруживаться практически в любой топографической зоне гиперплазированной железы. Вместе с этим, нельзя намеренно избегать пункции гиперваскулярных участков, хотя это, теоретически, может привести к уменьшению числа геморрагических осложнений ТРБ (в частности, гематурии и гемоспермии). Не стоит забывать о том, что основными целями биопсии простаты являются верификация и стратификация риска потенциально смертельного заболевания – РПЖ, а большинство её осложнений относительно легко управляемы. В связи с этим, мы принципиально пунктируем все гиперваскулярные участки внутри простаты, но стараемся избегать капсулярные и ректальные сосуды, которые визуализируются при ЭДГ. Такой подход не снизил общую частоту геморрагических осложнений, но благоприятно повлиял на

частоту ректоррагии, снизив её с 23.1% до 14.9%. Можно сделать вывод, что ЭДГ-ассистированная биопсия простаты заслуживает дальнейшего изучения, так как позволяет повысить безопасность и, в сочетании с МРТ, эффективность данной процедуры.

Особенностью прямой МРТ-биопсии и fusion-биопсии на некоторых аппаратах (например, UroStation/Koelis) является ретроспективный анализ положения иглы, т.е. оператор *post factum*, уже после забора материала, узнаёт, попала ли игла в подозреваемый очаг. Это неудобство считается незначительным, но, тем не менее, биопсия с ЭДГ в реальном времени его лишена [140].

По мере более широкого распространения fusion-биопсии всё чаще поднимается вопрос о том, как она может повлиять на устоявшиеся диагностические и лечебные мероприятия. В частности, становится закономерным пересмотр определения клинически значимого РПЖ с учётом специфики выявляемых при прицельной биопсии опухолей. Со временем должны измениться показания к повторной биопсии и стандартное количество пункций в пересчёте на одну сессию. Ранняя и точная диагностика РПЖ потенциально может повлиять не только на качество жизни, но и выживаемость у мужчин с раком средней и высокой категории риска. Современные исследования демонстрируют, что прицельные пункции определённо повышают эффективность биопсии, но в большинстве случаев нельзя принципиально отказываться от систематических пункций, так как благодаря ним выявляется определённое количество случаев РПЖ, пропускаемых при целенаправленном заборе материала, пусть и небольшое (в нашем исследовании – 4.4%). Пока неясно с чем это связано: с ошибками МРТ-диагностики при малом размере очага, изоинтенсивностью очагов или смещению линии прицела при недостаточно хорошем совмещении изображений.

Возможно, благодаря комбинированной МРТ-ТРУЗИ биопсии когда-нибудь удастся добиться более высокой корреляции между радиологическими и

гистологическими результатами. Тем не менее, до того как это произойдёт, необходима стандартизация протоколов и схемы заключения магнитно-резонансной томографии простаты во избежание негативного влияния межнаблюдательной вариабельности; примером такого подхода может быть создание системы PI-RADS [168]. Как только эта цель будет достигнута, станет доступно для проведения большое количество исследований, которые определят судьбу таких неоднозначных вариантов ведения пациентов с РПЖ, как активное наблюдение и фокальная абляция.

Ещё одним нерешённым вопросом остаётся интерпретация результатов прицельной биопсии. Система классификации TNM и системы стратификации риска (например, градация D'Amico и NCCN) включают в себя такие переменные, как количество положительных биоптатов и доля поражения биоптатов в процентах. Вероятнее всего, прицельная биопсия ввиду своей эффективности приводит к «завышению» этих параметров по сравнению с когортами, на которых проводилась валидация этих прогностических систем. При широком внедрении новых методик станет неизбежным пересмотр клинических классификаций и / или алгоритмов принятия решения при РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что, несмотря на наличие реальных возможностей совершенствования протокола ведения пациентов с подозрением на рак простаты с помощью новых технологий, сохраняется большое количество острых вопросов для дальнейшего изучения.

Возможно создание высокоточных предиктивных инструментов для РПЖ, в частности, на базе искусственных нейронных сетей, подстраиваемых под конкретные нужды и реалии каждого клинического центра в отдельности. В то же время, хотя такой подход может повысить эффективность диагностического процесса на уровне клиники, он затрудняет экстраполяцию результатов на общую популяцию и результативный обмен опытом между разными центрами. Учитывая то, что доказательный принцип и глобализация научных исследований лежат в основе современной медицины, это не «праздный» теоретический вопрос, а реальная проблема на пути интеграции предиктивных систем в практику. Необходимо искать и обсуждать способы разрешения противоречий между сравнительно низкой эффективностью моделей в популяциях, отличающихся от тех, на которой они были построены, и необходимостью их статистической валидации с соблюдением принципов доказательной медицины (рандомизация, контролируемость, ослеплённость, изучение в нескольких центрах).

При оценке предиктивных моделей нужно постепенно отходить от классической методологии с подсчётом чувствительности, специфичности и параметра AUC в сторону современного математического анализа, основанного на эффективности принятия клинических решений и приемлемости ассоциированных с ними рисков. Так, пациенты с предполагаемым диагнозом РПЖ в контексте показаний к ТРБ простаты подвергаются одновременно двум рискам: риску ненужной / осложнённой биопсии и риску несвоевременной

верификации РПЖ. Эта популяция пациентов чрезвычайно гетерогенна, а потому не может быть универсальных показаний и противопоказаний к ТРБ: клиницист должен «балансировать» между этими рисками, чтобы добиться максимальной пользы для конкретного пациента. Современный метод анализа кривых принятия решений по A. Vickers, показанный в этой работе, способен помочь в решении этой проблемы. В проведённом исследовании он помог выявить различия между внешними калькуляторами риска наличия рака простаты и внутренним предиктивным инструментом на основе ИНС с разницей по показателю суммарной клинической пользы выше 0.05 на большей части оси абсцисс, притом что номинальные показатели чувствительности и специфичности были у них примерно одинаковы (86,44% и 95,88% соответственно у ИНС по сравнению с 91.52% и 91.72% соответственно у калькулятора PCPTRC).

Изучая различные методы обезболивания при ТРБ простаты, мы пришли к заключению о том, что в большинстве случаев эта манипуляция выполнима с приемлемым уровнем комфорта при использовании специальных методов местной анестезии. Важно, что качественное обезболивание является фактором, положительно влияющим на качество биопсийного материала и выявляемость РПЖ. Так, частота получения неинформативного материала при использовании качественной проводниковой анестезии составляла 0.7-2.1%, тогда как при менее эффективной топической анестезии этот показатель составлял 6.4%. Кроме того, при достаточном обезболивании снижается частота геморрагических осложнений биопсии, что позволяет со значительно меньшим риском проводить её амбулаторно. Топическая анестезия с помощью лидокаин-содержащего геля в нашем исследовании показала неудовлетворительные результаты, будучи сопоставленной с проводниковыми методами.

Вопрос о преимуществах и недостатках прицельной биопсии простаты является, пожалуй, самым многогранным из рассмотренных в настоящем исследовании. Прицельная биопсия с ориентировкой на данные магнитно-

резонансной томографии позволяет выявить большее число случаев рака простаты, в том числе и клинически значимых (выявляемость КЗРПЖ - 37.6% против 15.4%). Энергетическая доплерография способна облегчить ориентировку при биопсии простаты с когнитивной регистрацией МРТ, делая её принципиально сопоставимой с аппаратной fusion-биопсией, но, будучи взятой в отдельности, не даёт никаких преимуществ за исключением снижения частоты ректоррагии (14.9% против 23.1%). Нельзя отказываться от схематической биопсии простаты в пользу исключительно прицельной, так как это может повлечь несвоевременную диагностику небольшого, но важного количества случаев рака.

В то же время, более широкое внедрение прицельной биопсии простаты в клиническую практику должно повлечь за собой пересмотр многих принципов, лежащих в основе диагностики и лечения РПЖ. Так, постепенное уменьшение роли стандартной схематической биопсии искажает стадирование рака по TNM и стратификацию риска по современным групповым критериям. Неизбежно меняется смысл термина «клинически незначимый рак простаты», под которым сейчас понимают случаи РПЖ с благоприятными прогностическими признаками по данным гистологического исследования биоптатов (совокупность этих характеристик согласно одному из определений именуется в литературе «критериями Эпштейна»). Поскольку меняется тактика забора биоптатов, постольку должны меняться и дооперационные критерии «клинически незначимого рака», а значит и показания / противопоказания к активному наблюдению или фокальной аблации по поводу РПЖ [74].

Учитывая сложность вышеозначенных вопросов, ведение контингента пациентов с подозрением на рак простаты, особенно со значениями PSA в так называемой «серой зоне», по возможности должен осуществлять специалист-онкоуролог, учитывающий на практике актуальные мировые рекомендации и ориентирующийся в современных исследованиях по настоящему вопросу.

ВЫВОДЫ

1. Прогностическая модель на основе ИНС, обученная на данных собственной популяции пациентов, имеет высокие предиктивные характеристики со специфичностью 86,44% и чувствительностью 95,88%, превосходя по эффективности калькуляторы риска, разработанные на основе данных внешней популяции, со значительной разницей суммарной клинической пользы (разница по net benefit > 0.05) в диапазоне порогового уровня риска 20%-90% для всех случаев рака простаты и 50%-100% для клинически значимого рака простаты.
2. Важными предиктивными факторами в отношении выявления РПЖ у пациентов с повышенным уровнем PSA являются, в порядке убывания значимости: объём простаты, возраст, уровень тестостерона, данные пальцевого ректального исследования и активное табакокурение.
3. Проводниковые методы анестезии при биопсии простаты более эффективны, чем топическая анестезия (1.7-2.5 против 5.1 по 10-балльной ВАШ), что оказывает влияние на качество получаемого материала (0.7-2.1% против 6.4% биопсий с получением фрагментированной ткани) и частоту геморрагических осложнений.
4. Комбинация МРТ и ЭДГ позволяет добиться наиболее высокой выявляемости КЗРПЖ (54.3%) по сравнению с этими методами в отдельности (МРТ - 40.4%; ЭДГ - 43%) и стандартной схематической биопсией (37.2%), а применение ЭДГ позволяет снизить частоту ректоррагии (14.9% против 23.1%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Формирование собственной электронной базы данных пациентов с подозрением на рак простаты с последующим созданием локального прогностического инструмента, адаптированного под особенности местного контингента и работу лабораторных и диагностических служб, позволит с высокой точностью формулировать индивидуальные показания к биопсии простаты у мужчин из данной популяции для реализации персонализированного подхода к её выполнению.
2. Объём простаты, возраст пациента, концентрация тестостерона в сыворотке крови, результаты пальцевого ректального исследования и табакокурение являются факторами, на которые можно эмпирически ориентироваться при определении контингента с высоким риском обнаружения РПЖ и КЗРПЖ.
3. В большинстве случаев оптимальным методом обезболивания при биопсии простаты является перипростатическая блокада по Soloway и Obek; при высокой прогнозируемой вероятности экстракапсулярного распространения и/или наличии хронических заболеваний прямой кишки, более предпочтительна инфильтрация парапростатической клетчатки новокаином по предложенному нами методу.
4. Применение ЭДГ позволяет выявлять больше случаев КЗРПЖ при сочетании с когнитивным МРТ-наведением, одновременно снижая частоту ректоррагии, что следует учитывать при планировании биопсии у пациентов с нарушениями системы гемостаза и у принимающих антиагреганты / антикоагулянты.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ASAP – атипичная мелкоацинарная пролиферация.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

PCPTRC - Prostate Cancer Prevention Trial Prostate Cancer Risk Calculator.

PIN – простатическая интраэпителиальная неоплазия.

PSA – простат-специфический антиген (prostate specific antigen).

ИМП – инфекция мочевыводящих путей.

ИНН – искусственная нейронная сеть.

КЗРПЖ – клинически значимый рак предстательной железы.

MPT – магнитно-резонансная томография.

ОЗМ – острая задержка мочеиспускания.

ПРИ – пальцевое ректальное исследование.

РПЖ – рак предстательной железы.

СНМП – симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей.

ТРБ – трансректальная биопсия предстательной железы.

ТРУЗИ – транстректальное ультразвуковое исследование.

УЗИ – ультразвуковое исследование.

ЦДК – цветное доплеровское картирование.

ЭДГ – энергетическая доплерография.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Безруков, Е.А. Факторы местного рецидива после радикальной простатэктомии / Е.А. Безруков, Э.Л. Лачинов, Г.А. Мартиросян // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 203-205.
2. Богомолов, О.А. Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии / О.А. Богомолов, М.И. Школьник, Г.М. Жаринов // Онкоурология. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 47-51.
3. Гилязова, И.Р. Роль некоторых полиморфных вариантов гена 5-альфаредуктазы в патогенезе рака предстательной железы / И.Р. Гилязова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 70-73.
4. Жаринов, Г.М. Исходное время удвоения простатспецифического антигена: клиническое и прогностическое значение у больных раком простаты / Г.М. Жаринов, О.А. Богомолов // Онкоурология. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 44-48.
5. Заболевания мочеполовых органов / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, А.В. Амосов [и др.]; под общ. ред. Ю.Г. Аляева. - М.: Литтерра, 2007. - 120 с.
6. Калачева, Э.И. Аксиальная компьютерная томография в диагностике новообразований предстательной железы / Э.И. Калачева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 52-59.
7. Капустин, В.В. Первый опыт применения технологии совмещения ультразвуковых и магнитно-резонансных изображений (fusion) в диагностике рака простаты / В.В. Капустин // Онкоурология. – 2010. – № 3. – С. 32-36.
8. Клиническое использование Индекса Здоровья Простаты (PHI) при диагностике рака простаты: методические рекомендации / Д.Ю. Пушкарь [и др.]. - М.; Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. - 44 с.

9. Коган, М.И. Радикальная хирургия рака простаты / М.И. Коган, О.Б. Лоран, С.Б. Петров. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 352 с.
10. Кунсбаева, Г.Б. Поиск мутаций в гене синдрома Блума (BLM) у больных раком предстательной железы / Г.Б. Кунсбаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 72-73.
11. Лекции по урологии: учебное пособие / под ред. Ю.Г. Аляева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. - 128 с.
12. Машенцева, Д.А. Сравнение методик наведения при выполнении прицельной биопсии простаты / Д.А. Машенцева, Т.В. Шатылко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 882.
13. Назаренко, Г.И. Ультразвуковая диагностика простаты в современной урологической практике / Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова. - М.: Издательский дом Видар-М, 2012. - 288 с.
14. Особенности раннего выявления рака простаты при диспансеризации в России / А.Д. Каприн [и др.] // 10-й юбилейный конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России: материалы науч.-практич. конф., 27 – 30 мая 2015 г., Сочи. - Сочи, 2015. - С. 55.
15. Павлов, В.Н. Анализ результатов полифокальной пункционной биопсии простаты / В.Н. Павлов // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 37, № 2. – С. 72-73.
16. Павлов, В.Н. Анализ частоты встречаемости мутации 5382insC в гене BRCA1 у пациентов с раком предстательной железы и здоровых мужчин, проживающих на территории Республики Башкортостан / В.Н. Павлов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 183-185.
17. Павлов, В.Н. Результаты диагностики рака предстательной железы / В.Н. Павлов // Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 19-20.

18. Попков, В.М. Оптимизация PSA-скрининга с помощью искусственного интеллекта / В.М. Попков // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 232-235.
19. Попков, В.М. Прогнозирование результата патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети / В.М. Попков, Т.В. Шатылко, Р.Н. Фомкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 328-332.
20. Пушкарь, Д.Ю. Биопсия простаты / Д.Ю. Пушкарь, А.В. Говоров. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 208 с.
21. Пушкарь, Д.Ю. Радикальная простатэктомия / Д.Ю. Пушкарь. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 168 с.
22. Шатылко, Т.В. Местная анестезия при трансректальной биопсии простаты / Т.В. Шатылко // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 42-46.
23. Шатылко, Т.В. Интегральный подход к дооперационному определению клинической значимости рака простаты / Т.В. Шатылко, В.М. Попков, Р.Н. Фомкин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 345-348.
24. Шатылко, Т.В. Серая зона PSA: статистико-математический анализ с применением метода искусственных нейронных сетей / Т.В. Шатылко, Д.С. Седов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 417.
25. Шатылко, Т.В. Применение энергетической доплерографии при подозрении на рак простаты / Т.В. Шатылко, Л.Н. Седова, А.Ю. Королев // Вестник урологии. – 2016. – № 3. – С. 37-47.
26. Acar, Ö. Multiparametric MRI guidance in first-time prostate biopsies: what is the real benefit? / Ö. Acar // Diagn. Interv. Radiol. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 271.

27. Adsan, Ö. Unilateral pudendal nerve blockade for relief of all pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / Ö. Adsan // *Urology*. – 2004. – Vol. 64, № 3. – P. 528-531.
28. Akan, H. Comparison of two periprostatic nerve blockade techniques for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: bilateral basal injection and single apical injection / H. Akan // *Urology*. – 2009. – Vol. 73, № 1. – P. 23-26.
29. Akay, A.F. Prevention of pain and infective complications after transrectal prostate biopsy: a prospective study / A.F. Akay // *Int. Urol. Nephrol.* – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 45-48.
30. Akpınar H. Doppler ultrasonography-guided pelvic plexus block before systematic needle biopsy of the prostate: a prospective randomized study // *Urology*. – 2009. – Vol. 74. – № 2. – P. 267-271.
31. Akten, A.O. Artificial neural network: is it free of problems? / A.O. Akten // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 902-902.
32. Alavi, A.S. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods / A.S. Alavi // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166, – № 4. – P. 1343-1345.
33. Alshalalfa, M. Low PCA3 expression is a marker of poor differentiation in localized prostate tumors: exploratory analysis from 12,076 patients. / M. Alshalalfa // *Oncotarget*. – 2017. – № 8. – P. 50804–50813
34. Anagnostou, T. Artificial neural networks for decision-making in urologic oncology / T. Anagnostou // *Eur. Urol.* – 2003. – Vol. 43, № 6. – P. 596-603.
35. Anastasi, G. Transrectal ultrasound (TRUS) guided prostate biopsy: Three different types of local anesthesia / G. Anastasi // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2016. – Vol. 88, № 4. – P. 308-310.
36. Ankerst, D.P. Evaluating the PCPT risk calculator in ten international biopsy cohorts: results from the Prostate Biopsy Collaborative Group / D.P. Ankerst // *World J. Urol.* – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 181-187.

37. Ankerst, D.P. Evaluating the Prostate Cancer Prevention Trial High Grade prostate cancer risk calculator in 10 international biopsy cohorts: results from the prostate biopsy collaborative group / D.P. Ankerst // World J. Urol. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 185-191.
38. Ankerst, D.P. The impact of prostate volume, number of biopsy cores and American Urological Association symptom score on the sensitivity of cancer detection using the Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator / D.P. Ankerst // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, № 1. – P. 70-76.
39. Ankerst, D.P. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low-vs high-grade prostate cancer / D.P. Ankerst // Urology. – 2014. – Vol. 83, № 6. – P. 1362-1368.
40. Arneth, B.M. Clinical significance of measuring prostate-specific antigen / B.M. Arneth // Lab. Med. – 2009. – Vol. 40, № 8. – P. 487-491.
41. Babaian, R.J. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL / R.J. Babaian // Urology. – 2000. – Vol. 56, № 6. – P. 1000-1006.
42. Bhindi, B. Impact of the US Preventive Services Task Force recommendations against prostate specific antigen screening on prostate biopsy and cancer detection rates / B. Bhindi // J. Urol. – 2015. – Vol. 193, № 5. – P. 1519-1524.
43. Bjurlin, M.A. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing / M.A. Bjurlin // J. Urol. – 2013. – Vol. 189, № 6. – P. 2039-2046.
44. Bjurlin, M.A. Standards for prostate biopsy / M.A. Bjurlin, S.S. Taneja // Curr. Opin. Urol. – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 155.
45. Cam, K. Combined periprostatic and intraprostatic local anesthesia for prostate biopsy: a double-blind, placebo controlled, randomized trial / K. Cam // J. Urol. – 2008. – Vol. 180, № 1. – P. 141-145.
46. Cantiello, F. Periprostatic nerve block (PNB) alone vs PNB combined with an anaesthetic-myorelaxant agent cream for prostate biopsy: a prospective,

- randomized double-arm study / F. Cantiello // BJU Int. – 2009. – Vol. 103, № 9. – P. 1195-1198.
- 47.Catalona, W.J. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men / W.J. Catalona // J. Urol. – 1994. – Vol. 151, № 5. – P. 1283-1290.
 - 48.Cevik, I. Lack of effect of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: a randomized prospective study / I. Cevik // Eur. Urol. – 2002. – Vol. 42, № 3. – P. 217-220.
 - 49.Ceylan, C. Comparison of 8, 10, 12, 16, 20 cores prostate biopsies in determination of prostate cancer and importance of prostate volume / C. Ceylan // Canad. Urol. Assoc. J. – 2014. – Vol. 8, № 1-2. – P. 81-85.
 - 50.Chevli, K.K. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy / K.K. Chevli // J. Urol. – 2014. – Vol. 191, № 6. – P. 1743-1748.
 - 51.Chun, F.K.H. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer / F.K.H. Chun // BJU Int. – 2007. – Vol. 99, № 4. – P. 794-800.
 - 52.Chun, F.K.H. Initial biopsy outcome prediction—head-to-head comparison of a logistic regression-based nomogram versus artificial neural network / F.K.H. Chun // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 1236-1243.
 - 53.Chun, F.K.H. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature / F.K.H. Chun // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 58, № 6. – P. 851-864.
 - 54.Cormio, L. Noninfiltrative anesthesia for transrectal prostate biopsy: A randomized prospective study comparing lidocaine-prilocaine cream and lidocaine-ketorolac gel / L. Cormio // Urol. Oncol. – 2013. – Vol. 31, № 1. – P. 68-73.

- 55.Cornud, F. Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions / F. Cornud // Urology. – 1997. – Vol. 49, № 5. – P. 709-715.
- 56.Dell'Atti, L. Prostatic calculi detected in peripheral zone of the gland during a transrectal ultrasound biopsy can be significant predictors of prostate cancer / L. Dell'Atti, A.B. Galosi, C. Ippolito // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2016. – Vol. 88, № 4. – P. 304-307.
- 57.Desgrandchamps, F. The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: a prospective randomized placebo-controlled study / F. Desgrandchamps // BJU Int. – 1999. – Vol. 83, № 9. – P. 1007-1009.
- 58.Deshpande, P.R. Patient-reported outcomes: a new era in clinical research / P.R. Deshpande // Perspectiv. Clin. Res. – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 137.
- 59.Djavan, B.O.B. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? / B.O.B. Djavan // J. Urol. – 2001. – Vol. 166, № 5. – P. 1679-1683.
- 60.Djulbegovic, M. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / M. Djulbegovic // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – P. 4543.
- 61.Early detection of prostate cancer: AUA guideline: [Электронный ресурс]. URL: [https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate - Cancer-Detection.pdf](https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Prostate-Cancer-Detection.pdf) (дата обращения: 08.01.2017).
- 62.EAU Guidelines on Prostate Cancer: [Электронный ресурс]. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (дата обращения: 04.01.2017).
- 63.Ecke, T.H. External validation of an artificial neural network and two nomograms for prostate cancer detection / T.H. Ecke // ISRN Urol. – 2012. – 2012. – P. 1-6.

- 64.Ezquer, A. Transrectal doppler ultrasound during prostate biopsy: Clinical utility and limitations / A. Ezquer // Actas Urol. Españ. (English Edition). – 2015. – Vol. 39, № 1. – P. 13-19.
- 65.Galosi, A.B. Cognitive zonal fusion biopsy of the prostate: Original technique between target and saturation / A.B. Galosi // Archiv. Ital. Urol. Androl. – 2016. – Vol. 88, № 4. – P. 292-295.
- 66.Grading (Gleason). PathologyOutlines.com website: [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/prostategrading.html> (дата обращения: 04.01.2017).
- 67.Haffner, J. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection / J. Haffner // BJU Int. – 2011. – Vol. 108, № 8b. – P. 171-178.
- 68.Haroon, N. Diclofenac suppository as a preemptive analgesia in ultrasound-guided biopsy of prostate: randomized controlled trial / N. Haroon // Urology. – 2015. – Vol. 86, № 4. – P. 682-685.
- 69.Hendriks, R.J. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions / R.J. Hendriks, I.M. van Oort, J.A. Schalken // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2017. – № 20. – P. 12–19.
- 70.Ho, C.C. Evaluation of power Doppler ultrasonography for prostate biopsy in men with elevated serum prostate specific antigen levels / C.C. Ho // Clin Ther. – 2012. – Vol. 163, № 3. – P. 211-214.
- 71.Hodge, K.K. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate / K.K. Hodge // J. Urol. – 1989. – Vol. 142, № 1. – P. 71-74.
- 72.Hoeks, C.M.A. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant

- prostate cancers / C.M.A. Hoeks // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 62, № 5. – P. 902-909.
- 73.Hricak, H. Anatomy and pathology of the male pelvis by magnetic resonance imaging / H. Hricak // *Am. J. Roentgenol.* – 1983. – Vol. 141, № 6. – P. 1101-1110.
- 74.Hu, J.C. Targeted prostate biopsy to select men for active surveillance: Do the Epstein criteria still apply? / J.C. Hu // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 192, № 2. – P. 385-390.
- 75.Huang, J. Clinical evaluation of prostate cancer gene 3 score in diagnosis among Chinese men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia / J. Huang // *BMC Urol.* – 2015. – Vol. 15 – P. 118.
- 76.Imani, F. Intrarectal Lidocaine-Diltiazem-Meperidine Gel for Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy / F. Imani // *Anesthesiol. Pain Med.* – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 22568.
- 77.Issa, M.M. A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience / M.M. Issa // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 164, № 2. – P. 397-399.
- 78.Izol, V. Three different techniques for administering analgesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a comparative study / V. Izol // *Int. Braz. J. Urol.* – 2012. – Vol. 38, № 1. – P. 122-128.
- 79.Jelidi, A. Prostate cancer diagnosis: Efficacy of a simple electromagnetic MRI-TRUS fusion method to target biopsies / A. Jelidi // *Eur. J. Radiol.* – 2017. – Vol. 86. – P. 127-134.
- 80.Jiang, X. Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy outperforms standard approaches in detecting prostate cancer: A meta-analysis / X. Jiang // *Mol. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 301-309.
- 81.Jones, J.S. Prostate Cancer Diagnosis: PSA, Biopsy and Beyond / J.S. Jones. – Springer Science & Business Media, 2012.

- 82.Jones, J.S. Saturation prostate biopsy with periprostatic block can be performed in office / J.S. Jones, M. Oder, C.D. Zippe // *Eur. Urol.* – 2002. – Vol. 168, № 5. – P. 2108-2110.
- 83.Kaplan, I. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy / I. Kaplan // *Magn. Res. Imag.* – 2002. – Vol. 20, № 3. – P. 295-299.
- 84.Kim, J. Focal lesion at the midline of the prostate on transrectal ultrasonography: take it or leave it? / J. Kim // *Ultrasonography.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 10-16.
- 85.Kim, S.Y. Pre-operative prediction of advanced prostatic cancer using clinical decision support systems: accuracy comparison between support vector machine and artificial neural network / S.Y. Kim // *Korean J. Radiol.* – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 588-594.
- 86.Klemann, N. Antibiotic prophylaxis and complications following prostate biopsies-a systematic review / N. Klemann // *Danish Med. J.* – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 5323.
- 87.Kopp, R.P. Preparation for Prostate Biopsy / R.P. Kopp, C.J. Kane, J.K. Parsons // *Prostate Cancer Diagnosis.* – Humana Press, 2013. – P. 121-131.
- 88.Labanaris, A.P. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate / A.P. Labanaris // *Prostate cancer and prostatic diseases.* – 2010. – Vol. 13, № 1. – P. 65-70.
- 89.Lacetera, V. MRI/US fusion prostate biopsy: Our initial experience / V. Lacetera // *Archiv. Ital. Urol. Androl.* – 2016. – Vol. 88, № 4. – P. 296-299.
- 90.Lavallée, L.T. Trends in prostate biopsy in Ontario, 1992-2014: a cohort study / L.T. Lavallée // *CMAJ Open.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. E698.
- 91.Lawrentschuk, N. Predicting prostate biopsy outcome: artificial neural networks and polychotomous regression are equivalent models / N. Lawrentschuk // *Int. Urol. Nephrol.* – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 23-30.

92. Le, J.D. Targeted prostate biopsy: value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer / J.D. Le // Asian J. Androl. – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 522.
93. Lee, D.H. Can Western based online prostate cancer risk calculators be used to predict prostate cancer after prostate biopsy for the Korean population? / D.H. Lee // Yonsei Med. J. – 2013. – Vol. 54, № 3. – P. 665-671.
94. Lee, H.J. Role of Transrectal Ultrasonography in the Prediction of Prostate Cancer Artificial Neural Network Analysis / H.J. Lee // J. Ultrasound Med. – 2006. – Vol. 25, № 7. – P. 815-821.
95. Lee, M.C. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for subsequent prostate cancer / M.C. Lee // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 184, № 5. – P. 1958-1962.
96. Leinonen, J. Significance of free and bound prostate-specific antigen / J. Leinonen, U.H. Stenman // Endocrine Rel. Cancer. – 1996. – Vol. 3, № 3. – P. 191-197.
97. Li, M. Local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A meta-analysis / M. Li // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 40421.
98. Liang, Y. Prostate cancer risk prediction in a urology clinic in Mexico / Y. Liang // Urol. Oncol. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1085-1092.
99. Liang, Y. The risk of biopsy-detectable prostate cancer using the prostate cancer prevention Trial Risk Calculator in a community setting / Y. Liang // Urol. Oncol. – 2013. – Vol. 31, № 8. – P. 1464-1469.
100. Loeb, S. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer / S. Loeb // Eur. Urol. – 2014. – Vol. 65, № 6. – P. 1046-1055.
101. Loeb, S. Systematic review of complications of prostate biopsy / S. Loeb // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 64, № 6. – P. 876-892.
102. Logan, J.K. Current status of MRI and ultrasound fusion software platforms for guidance of prostate biopsies / J.K. Logan // BJU Int. – 2013. – Vol. 10, № 5. – P. 641–652.

103. Luscombe, C.J. Pain during prostate biopsy / C.J. Luscombe, P.W. Cooke // *Lancet*. – 2004. – N 363 (9424). – P. 1840-1841.
104. Lynn, N.N.K. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy / N.N.K. Lynn // *BJU Int*. – 2002. – Vol. 90, № 4. – P. 424-426.
105. Mallick, S. Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 2 methods in a prospective, randomized clinical trial / S. Mallick // *Eur. Urol*. – 2004. – Vol. 171, № 2. – P. 730-733.
106. Manikandan, R. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial / R. Manikandan // *Eur. Urol*. – 2003. – Vol. 170, № 5. – P. 1881-1883.
107. Marks, L. MRI–ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy / L. Marks, S. Young, S. Natarajan // *Curr. Opin. Urol*. – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 43.
108. Masood, J. Nitrous oxide (Entonox) inhalation and tolerance of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a double-blind randomized controlled study / J. Masood // *Eur. Urol*. – 2002. – Vol. 168, № 1. – P. 116-120.
109. Maxeiner, A. Added Value of Multiparametric Ultrasonography in Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonography Fusion–guided Biopsy of the Prostate in Patients With Suspicion for Prostate Cancer / A. Maxeiner // *Urology*. – 2015. – Vol. 86, № 1. – P. 108-114.
110. Meng, M.V. The utility of apical anterior horn biopsies in prostate cancer detection / M.V. Meng // *Urol. Oncol*. – 2003. – Vol. 21, № 5. – P. 361-365.
111. Merola, R. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience / R. Merola // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2015. – Vol. 34. – P. 15.
112. Moore, C.M. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging–derived targets: a systematic review / C.M. Moore // *Eur. Urol*. – 2013. – Vol. 63, № 1. – P. 125-140.

113. Murphy, D.G. The Melbourne Consensus Statement on the early detection of prostate cancer / D.G. Murphy // BJU Int. – 2014. – Vol. 113, № 2. – P. 186-188.
114. Murphy, I.G. MRI-directed cognitive fusion-guided biopsy of the anterior prostate tumors / D.G. Murphy // Diagn. Intervent. Radiol. – 2017. - № 1. – P. 87-93.
115. Murray, K.S. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy / K.S. Murray // BJU Int. – 2015. – Vol. 116, № 2. – P. 190-195.
116. Nash, P.A. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate / P.A. Nash // Eur. Urol. – 1996. – Vol. 155, № 2. – P. 607-609.
117. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Prostate Cancer, Version 3.2016: [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (дата обращения: 04.01.2017).
118. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016: [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_detection.pdf (дата обращения: 04.01.2017).
119. Nguyen, C.T. Formalized prediction of clinically significant prostate cancer: is it possible? / C.T. Nguyen, M.W. Kattan // Asian J Androl. – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 349-354.
120. Novis, M.I. Clinically low-risk prostate cancer: evaluation with transrectal doppler ultrasound and functional magnetic resonance imaging / M.I. Novis // Clinics. – 2011. – Vol. 66, № 1. – P. 27-34.
121. Oberlin, D.T. Diagnostic value of guided biopsies: fusion and cognitive-registration magnetic resonance imaging versus conventional ultrasound biopsy of the prostate / D.T. Oberlin // Urology. – 2016. – Vol. 92. – P. 75-79.

122. Park, J.Y. Development and External Validation of the Korean Prostate Cancer Risk Calculator for High-Grade Prostate Cancer: Comparison with Two Western Risk Calculators in an Asian Cohort / J.Y. Park // PloS One. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0168917.
123. Peters, J.L. Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation / J.L. Peters // BJU Int. – 2001. – Vol. 87, № 9. – P. 827-830.
124. Philip, J. Site of local anaesthesia in transrectal ultrasonography-guided 12-core prostate biopsy: does it make a difference? / J. Philip // BJU Int. – 2006. – Vol. 97, № 2. – P. 263-265.
125. Pinkhasov, G.I. Complications following prostate needle biopsy requiring hospital admission or emergency department visits—experience from 1000 consecutive cases / G.I. Pinkhasov // BJU Int. – 2012. – Vol. 110, № 3. – P. 369-374.
126. Portmann, J. Physician-patient relationship / J. Portmann // Western J. Med. – 2000. – Vol. 173, № 4. – P. 279.
127. Puech, P. Multiparametric MRI-targeted TRUS prostate biopsies using visual registration / P. Puech // BioMed Res. Int. – 2014. – 2014. – P. 1-11.
128. Raber, M. Topical prilocaine-lidocaine cream combined with peripheral nerve block improves pain control in prostatic biopsy: results from a prospective randomized trial / M. Raber // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 53, № 5. – P. 967-975.
129. Rabets, J.C. Bupivacaine provides rapid, effective periprostatic anaesthesia for transrectal prostate biopsy / J.C. Rabets // BJU Int. – 2004. – Vol. 93, № 9. – P. 1216-1217.
130. Radtke, J.P. The current and future role of magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management / J.P. Radtke // Translat. Androl. Urol. – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 326.

131. Richardson, T.D. Half-life determination of serum free prostate-specific antigen following radical retropubic prostatectomy / T.D. Richardson // *Urology*. – 1996. – Vol. 48, № 6. – P. 40-44.
132. Roberts, M.J. Prostate Biopsy Related Infection: a Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies and Management Approaches / M.J. Roberts // *Urology*. – 2017. – Vol. 104, № 6. – P. 11-12.
133. Rodrigues, Â. Biopsy sampling and histopathological markers for diagnosis of prostate cancer / Â. Rodrigues // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* – 2014. – Vol. 14, № 11. – P. 1323-1336.
134. Roobol, M.J. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer / M.J. Roobol // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 530-539.
135. Rooij, M. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis / M. Rooij // *Am. J. Roentgenol.* – 2014. – Vol. 202, № 2. – P. 343-351.
136. Sauvain, J.L. Value of transrectal power Doppler sonography in the detection of low-risk prostate cancers / J.L. Sauvain // *Diagn. Intervent. Imag.* – 2013. – Vol. 94, № 1. – P. 60-67.
137. Say, R. MRI-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy In Men With Prior Negative Prostate Biopsy For Prostate Cancer / R. Say. - Yale University: EliScholar – A Digital Platform for Scholarly Publishing at Yale, 2016. - 52 p.
138. Schimmöller, L. MRI-guided in-bore biopsy: differences between prostate cancer detection and localization in primary and secondary biopsy settings / L. Schimmöller // *Am. J. Roentgenol.* – 2016. – Vol. 206, № 1. – P. 92-99.
139. Schoots, I.G. Omission of systematic transrectal ultrasound guided biopsy from the MRI targeted approach in men with previous negative prostate biopsy might still be premature / I.G. Schoots // *Ann. Translat. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 10. – P. 205.

140. Schouten, M.G. Why and Where do We Miss Significant Prostate Cancer with Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging followed by Magnetic Resonance-guided and Transrectal Ultrasound-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men? / M.G. Schouten // *Eur. Urol.* – 2017. - Vol. 71, № 6. – P. 896-903.
141. Sciarra, A. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy / A. Sciarra // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16, № 6. – P. 1875-1883.
142. Seçkiner, I. A prospective, randomized controlled study comparing lidocaine and tramadol in periprostatic nerve blockage for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy / I. Seçkiner // *Urology.* – 2011. – Vol. 78, № 2. – P. 257-260.
143. Shariat, S.F. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature / S.F. Shariat // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14, № 14. – P. 4400-4407.
144. Shariat, S.F. Critical review of prostate cancer predictive tools / S.F. Shariat // *Future Oncol.* – 2009. – Vol. 5, № 10. – P. 1555-1584.
145. Siddiqui, M.M. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer / M.M. Siddiqui // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313, № 4. – P. 390-397.
146. Snow, P.B. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study / P.B. Snow, D.S. Smith, W.J. Catalona // *Eur. Urol.* – 1994. – Vol. 152, № 5. – P. 1923-1926.
147. Soloway, M.S. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy / M.S. Soloway, C. Öbek // *Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 163, № 1. – P. 172-173.
148. Stephan, C. An artificial neural network for five different assay systems of prostate-specific antigen in prostate cancer diagnostics / C. Stephan // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 799-805.

149. Stephan, C. Artificial neural network (ANN) velocity better identifies benign prostatic hyperplasia but not prostate cancer compared with PSA velocity / C. Stephan // BMC Urol. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 1.
150. Stephan, C. New markers and multivariate models for prostate cancer detection / C. Stephan // Anticancer Res. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 2589-2600.
151. Stirling, B.N. Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies / B.N. Stirling // Urology. – 2002. – Vol. 60, № 1. – P. 89-92.
152. Stoyanova, R. Association of multiparametric MRI quantitative imaging features with prostate cancer gene expression in MRI-targeted prostate biopsies / R. Stoyanova // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 33. – P. 53362-53376.
153. Taverna, G. Colour Doppler and microbubble contrast agent ultrasonography do not improve cancer detection rate in transrectal systematic prostate biopsy sampling / G. Taverna // BJU Int. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1723-1727.
154. Taylor, A.K. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care / A.K. Taylor // Eur. Urol. – 2012. – Vol. 187, № 4. – P. 1275-1279.
155. Temiz, M.Z. Local anesthesia type affects cancer detection rate in transrectal ultrasound guided prostate biopsy / M.Z. Temiz // Int. Braz J Urol. – 2015. – Vol. 41, № 5. – P. 859-863.
156. Thompson, J.E. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study / J.E. Thompson // Eur. Urol. – 2014. – Vol. 192, № 1. – P. 67-74.
157. Tosoian, J.J. Active surveillance of prostate cancer: use, outcomes, imaging, and diagnostic tools / J.J. Tosoian // American Society of Clinical

- Oncology educational book/ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting. – NIH Public Access, 2016. – Vol. 35. – P. e235.
158. Tosoian, J.J. Prognostic value of prostate biopsy grade: forever a product of sampling / J.J. Tosoian, J.I. Epstein // BJU Int. – 2017. – Vol. 119, № 1. – P. 5-7.
 159. Tosoian, J.J. Prostate health index density improves detection of clinically-significant prostate cancer / J.J. Tosoian // BJU Int. – 2017. - Vol. 120, № 6. – P. 793-798.
 160. Tosoian, J.J. Unscreened older men diagnosed with prostate cancer are at increased risk of aggressive disease / J.J. Tosoian // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 193-196.
 161. Turgut, A.T. Complications and limitations related to periprostatic local anesthesia before TRUS-guided prostate biopsy / A.T. Turgut // J. Clin. Ultrasound. – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 67-71.
 162. Vaidya, A. Periprostatic Local Anesthesia before Ultrasound–Guided Prostate Biopsy: An Update of the Miami Experience / A. Vaidya, M.S. Soloway // Eur. Urol. – 2001. – Vol. 40, № 2. – P. 135-138.
 163. Venegas-Ocampo, P.J. Effectiveness comparison of transperineal pudendal nerve block as anesthesia method in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy / P.J. Venegas-Ocampo // Rev. Mex. Urol. – 2010. – Vol. 70, № 3. – P. 164-170.
 164. Vickers, A.J. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models / A.J. Vickers, E.B. Elkin // Med. Decis. Making. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P. 565-574.
 165. Villers, A. Role of Imaging as an Adjunct or Replacement for Biopsy: European Experience / A. Villers // Prostate Cancer Diagnosis. – Humana Press, 2013. – P. 337-349.
 166. Von Knobloch, R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial / R. Von Knobloch // Eur. Urol. – 2002. – Vol. 41, № 5. – P. 508-514.

167. Wade, J. Psychological impact of prostate biopsy: physical symptoms, anxiety, and depression / J. Wade // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31, № 33. – P. 4235-4241.
168. Weinreb, J.C. PI-RADS prostate imaging–reporting and data system: 2015, version 2 / J.C. Weinreb // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 69, № 1. – P. 16-40.
169. Weldring, T. Patient-reported outcomes (PROs) and patient-reported outcome measures (PROMs) / T. Weldring, S.M.S. Smith // Health Serv. Insights. – 2013. – Vol. 6. – P. 61.
170. Wang, F.B. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy / F.B. Wang // Asian J Androl. – 2017. – Vol. 19. – P. 238–243
171. Wu, C.L. Effect of local anesthetics on patient recovery after transrectal biopsy / C.L. Wu // Urology. – 2001. – Vol. 57, № 5. – P. 925-929.
172. Xu, S. Real-time MRI-TRUS fusion for guidance of targeted prostate biopsies / S. Xu // Comp. Aided Surg. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 255-264.
173. Yilmaz, A.H. Comparison of the Effect of Lidocaine versus a Lidocaine-Bupivacaine Combination in a Periprostatic Nerve Block Undergoing Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy: A Double-Blind Randomized Controlled Trial / A.H. Yilmaz // Curr. Urol. – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 153-158.
174. Yurdakul, T. Topical and long-acting local anesthetic for prostate biopsy: a prospective randomized placebo-controlled study / T. Yurdakul // Urol. Intern. – 2009. – Vol. 83, № 2. – P. 151-154.
175. Zaytoun, O.M. Morbidity of prostate biopsy after simplified versus complex preparation protocols: assessment of risk factors / O.M. Zaytoun // Urology. – 2011. – Vol. 77, № 4. – P. 910-914.
176. Zhang, Q. Comparison of free-hand transperineal mpMRI/TRUS fusion-guided biopsy with transperineal 12-core systematic biopsy for the diagnosis of prostate cancer: a single-center prospective study in China / Q. Zhang // Int. Urol. Nephrol. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 439-448.

177. Zhao, J. Risk assessment models to evaluate the necessity of prostate biopsies in North Chinese patients with 4-50 ng/mL PSA / J. Zhao // Oncotarget. – 2016. – Vol. 5.
178. Zlotta, A.R. An artificial neural network for prostate cancer staging when serum prostate specific antigen is 10 ng./ml. or less / A.R. Zlotta // Eur. Urol. – 2003. – Vol. 169, № 5. – P. 1724-1728.