

Шатылко Тарас Валерьевич

Персонализация диагностического процесса при подозрении на рак простаты

14.01.23 – Урология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Попков Владимир Михайлович

Официальные оппоненты:

Зырянов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, проректор по учебной работе

Раснер Павел Ильич – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра урологии, профессор кафедры

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России

Защита состоится «___» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

Тельпухов Владимир Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации Первичная диагностика рака предстательной железы (РПЖ) 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 (Loeb S. et al., 2014). Такое противоречие делает необходимым внедрение персонализированного подхода к проведению диагностических манипуляций пациентам с подозрением на РПЖ.

Первым этапом в диагностике РПЖ 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% (Аляев Ю.Г. и соавт., 2007; Early detection of prostate cancer: AUA guideline, 2016). Исходя из этого, необходимо формирование индивидуальных показаний к биопсии простаты для каждого отдельного пациента на основе суммарной оценки риска наличия клинически значимого РПЖ и других факторов, влияющих на целесообразность его выявления, таких как индекс коморбидности и ожидаемая продолжительность жизни. Не решён вопрос о преимуществах предиктивных инструментов на основе моделей логистической регрессии и искусственных нейронных сетей (ИНС) (Lawrentschuk N. et al., 2011; Ecke T.H. et al., 2012). Кроме того, большинство подобных инструментов разработано на основе данных популяций из Западной Европы, США и Канады, что вызывает сомнения относительно возможности их экстраполяции на пациентов из других стран (Liang Y. et al., 2013; Ankerst D.P. et al., 2014).

Для повышения эффективности выявления РПЖ необходимо не только определение показаний к биопсии, но и планирование технических аспектов её выполнения с учётом индивидуальных факторов. Не до конца изучен вопрос о том, как качество анестезии влияет на выявляемость РПЖ и комплаентность пациентов, которым могут потребоваться лечебные и диагностические вмешательства в дальнейшем (Wade J.

et al., 2013). Другим техническим аспектом, требующим углубленного изучения, является выбор точек, из которых выполняется пункционная биопсия простаты. В большинстве случаев проводят схематическую биопсию под ультразвуковым наведением, но прицельная биопсия с использованием альтернативных модальностей может снизить частоту осложнений и повысить выявляемость РПЖ. С этой целью можно использовать различные варианты доплерографии в реальном времени и методику MPT-fusion (Novis M.I. et al., 2011; Oberlin D.T. et al., 2016).

Цель исследования: улучшить первичную диагностику рака простаты с помощью персонализированного подхода к выполнению диагностических мероприятий у пациентов с подозрением на рак простаты.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ прогностической ценности различных методов выявления пациентов с высоким риском наличия агрессивного рака простаты.
2. Установить предикторы обнаружения рака простаты и их иерархию с помощью искусственной нейронной сети на основе данных локальной популяции.
3. Создать алгоритм отбора пациентов для выполнения биопсии простаты на основе выявленных предикторов обнаружения рака простаты.
4. Сравнить эффективность различных методов анестезии при выполнении биопсии простаты и оценить их влияние на результаты данной процедуры.
5. Сравнить частоту выявления рака простаты и развития осложнений при выполнении схематической биопсии простаты и при прицельной биопсии с использованием дополнительных визуализационных методик (энергетическая доплерография, fusion-техника с когнитивной регистрацией данных магнитно-резонансной томографии).

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). Разработан алгоритм отбора пациентов для выполнения биопсии простаты. Доказано влияние применяемого метода анестезии на результативность и частоту развития осложнений биопсии простаты. 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 предстательной железы позволяет снизить риск гипердиагностики малоагрессивных форм РПЖ, сохраняя адекватную выявляемость клинически значимых случаев данного заболевания. На основании сравнения разных методов анестезии удалось сформулировать и обосновать прямые клинические рекомендации по выбору оптимального метода обезболивания для биопсии простаты. Результаты, полученные при оценке дополнительных методов визуализации при биопсии простаты, позволяют оптимизировать схему обследования пациентов с подозрением на РПЖ.

Основные положения, выносимые на защиту:

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 клинико-лабораторные и демографические параметры (объем простаты, возраст пациента, концентрация тестостерона в сыворотке крови, результаты пальцевого ректального исследования и табакокурение в анамнезе).
3. Применение проводниковой анестезии наиболее эффективно снижает интенсивность болевых ощущений при выполнении биопсии простаты и снижает частоту осложнений.
4. Использование МРТ-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 клинико-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).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии по урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России 13 сентября 2017 года.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 – Урология. Область исследования диссертации соответствует пункту №2 (разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний).

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.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 147 страницах, состоит из введения, обзора литературы, представления материала и методов, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка

литературы, содержащего 178 источников: 25 российских авторов и 153 зарубежных. Приведено 28 таблиц и 8 диаграмм.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. I. Основным инструментом для прогнозирования агрессивности РПЖ была искусственная нейронная сеть (ИНН), смоделированная в формате трёхслойного персептрона в программной среде JustNN v.4.0. 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.

Проводилось сравнение ИНС со следующими прогностическими инструментами:

- Калькулятор риска «Prostate Cancer Prevention Trial Prostate Cancer Risk Calculator» (PCPTRC).
- Искусственная нейронная сеть ProstataClass HCS 2008 / 4.2.

Для каждого метода были построены кривые принятия решений (decision curve analysis), в дальнейшем сравненные между собой.

II. Для оценки методов обезболивания 420 пациентов, подвергшихся биопсии простаты в клинике урологии СГМУ за период с 2014 по 2016 гг., были случайным образом распределены в три группы:

Группа 1 (n = 140) – пациентам ректально вводился местный анестетик в составе гелеобразного препарата.

Группа 2 (n = 140) – пациентам выполнялась анестезия с помощью перипростатической блокады под ультразвуковым наведением по классической методике Everest.

Группа 3 (n = 140) – пациентам выполнялась местная анестезия по собственной методике с введением анестезирующего раствора через кожу промежности (патент РФ № 2608604).

В группу сравнения вошли 102 пациента, которым была выполнена биопсия простаты без применения специфических методов анестезии (только парентеральное введение нестероидных анальгетиков) в урологическом отделении ГАУЗ «Городская больница №1» г. Энгельса.

Эффективность анестезии оценивалась с помощью десятибалльной визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ). Статистический анализ проводился по методу Краскелла-Уоллиса. Пациентам, подвергавшимся повторной биопсии после других центров, на следующие сутки после процедуры задавался вопрос: «Была ли проведённая биопсия менее болезненной по сравнению с предыдущей?» Всем пациентам задавался вопрос: «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 биоптатов и частота развития осложнений. Статистический анализ проводился с помощью критерия согласия Пирсона (хи-квадрат).

Проводился дополнительный анализ эффективности методов анестезии в двух субпопуляциях пациентов: при уровне PSA до 10 нг/мл включительно (n = 248) и при уровне PSA выше 10 нг/мл (n = 172). Также было проведено сравнение показателей ВАШ у пациентов, страдающих заболеваниями прямой кишки и анального канала (n = 74), и пациентов без таких заболеваний (n = 346). Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни.

III. Для оценки роли когнитивного МРТ-наведения при биопсии простаты пациенты ретроспективно были разделены на три группы:

Группа 1 (n = 195) – схематическая биопсия простаты из 12 точек.

Группа 2 (n = 225) – пациенты, которым одним оператором выполнялась биопсия простаты с когнитивной МРТ-регистрацией.

Группа 3 (n = 102) – пациенты урологического отделения ГАУЗ «Городская больница №1» г. Энгельса, которым биопсия простаты выполнялась без УЗ-контроля с забором материала из 6 точек.

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 Эпштейна. 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 хи-квадрат Пирсона.

Отдельный анализ был посвящён влиянию энергетической доплерографии на результативность биопсии простаты:

- 1) Рабочая группа: биопсия простаты из 12 точек с использованием режима энергетической доплерографии (n = 221).
- 2) Группа сравнения: стандартная биопсия простаты под УЗ-наведением с забором материала из 12 точек (n = 199).

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 хи-квадрат.

Для проверки гипотезы о возможном повышении выявляемости РПЖ при комбинировании МРТ-fusion и энергетической доплерографии все пациенты, которым выполнялась биопсия с когнитивным МРТ-наведением (n = 225), разделены на две группы:

- 1) Рабочая группа: прицельная биопсия простаты с МРТ-наведением и использованием режима энергетической доплерографии (n = 116).
- 2) Группа сравнения: прицельная биопсия простаты с когнитивным МРТ-наведением и стандартным УЗ-контролем в реальном времени (n = 109).

Выявляемость РПЖ и КЗРПЖ сравнивалась с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты исследования

I. Сравнительная оценка предиктивной ценности прогностических инструментов для определения вероятности выявления РПЖ. Проанализирован вес переменных, установленный ИНС в процессе обучения. Наиболее важными переменными оказались объём предстательной железы, возраст и уровень тестостерона в сыворотке крови (рис. 1).

Параметры, характеризующие прогностическую ценность в отношении результата гистологического исследования биоптата предстательной железы, были сопоставимы для всех трёх оцениваемых инструментов (табл. 1). То же касается прогностической ценности в отношении рака простаты с суммой Глисона 3+3 инструмента на основе ИНС и калькулятора PCPTRC (табл. 2).

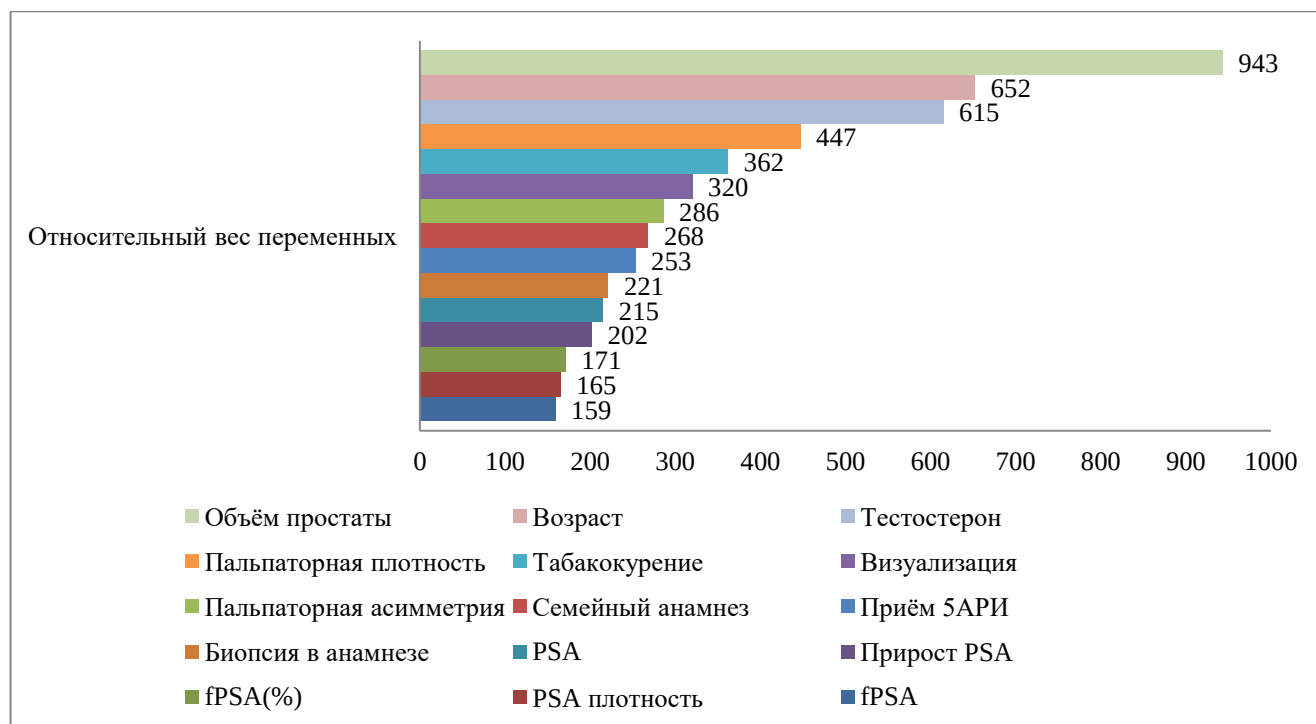


Рисунок 1. Относительный вес входных переменных ИНС

Таблица 1 – Прогностическая способность сравниваемых инструментов в отношении результата биопсии простаты

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

Таблица 2 – Прогностическая способность сравниваемых инструментов в отношении рака простаты с высокой степенью дифференцировки клеток (3+3 по градации Глисона)

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

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% (рис. 2).

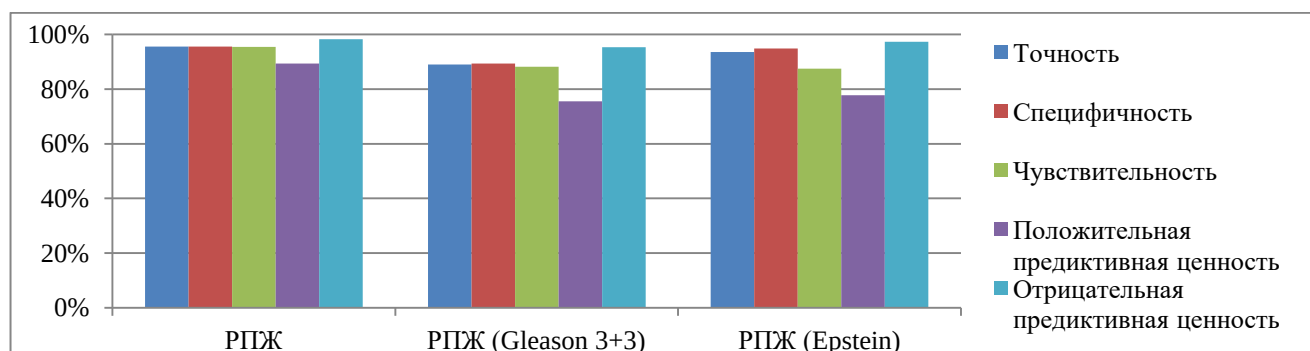


Рисунок 2. Предиктивные характеристики искусственной нейронной сети

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. Аналогичный график с кривыми принятия решений был построен для выявления клинически значимого РПЖ (рис. 3).

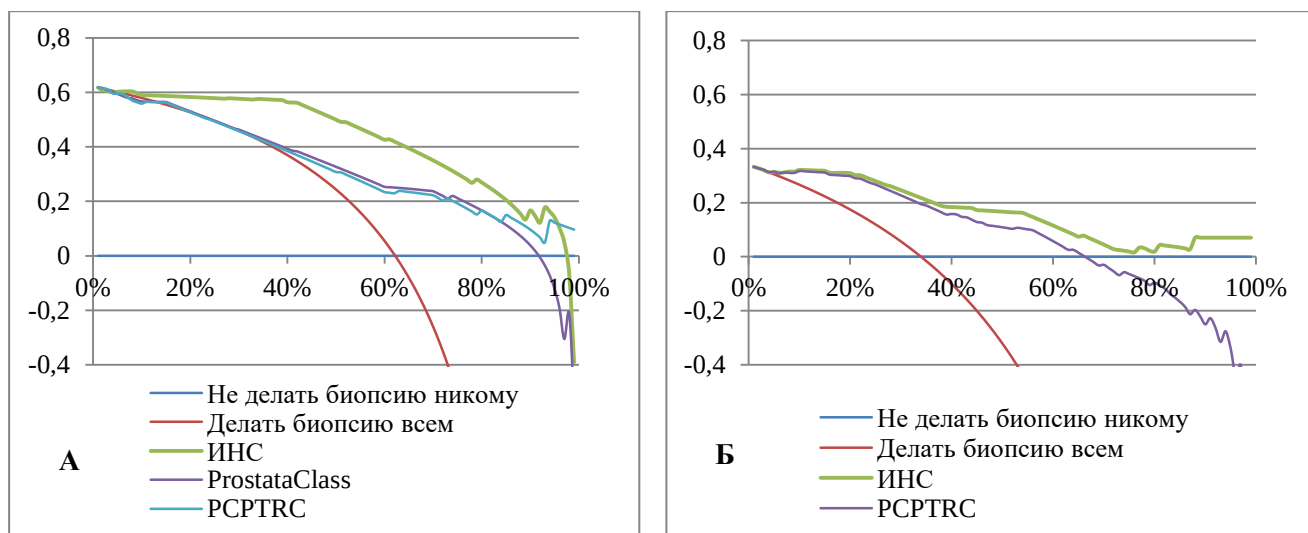


Рисунок 3. Кривая принятия решений для выявления РПЖ (А) и КЗРПЖ (Б)

II. Сравнительная оценка методов анестезии при биопсии простаты. При тесте Колмогорова-Смирнова оказалось, что полученные результаты ВАШ не подчинялись нормальному распределению, поэтому в группах сравнивались медианы значений. Наибольшая медиана показателя ВАШ отмечалась в группе 1, где применялась топическая анестезия (5.1); в группах 2 и 3, где применялись проводниковые методы анестезии, показатели ВАШ были меньше (1.7 и 2.5 соответственно). Учитывая результаты теста Краскелла-Уоллиса для непараметрических данных, различия между сравниваемыми группами по этому параметру оказались статистически значимыми (табл. 3).

Таблица 3 – Болезненность биопсии в сравниваемых группах

	Группа 1: топическая анестезия (n = 140)	Группа 2: блокада Everest (n = 140)	Группа 3: парапростатическая блокада (n = 140)	p
Медиана	5.1	1.7	2.5	< 0.0001
(min - max)	(2.4 – 10.0)	(0.0 – 5.6)	(0.9 – 7.0)	

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). 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 (табл. 4).

Таблица 4 – 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

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?» Большая доля пациентов группы 1 (61.8%) отметила, что биопсия с применением топической анестезии не была менее болезненной по сравнению с первой биопсией. Напротив, пациенты из 2 и 3 групп указали, что выполненная в нашем центре биопсия была менее болезненной (90.9% и 81.5% соответственно). Тест χ^2 для этого сравнения показал статистическую значимость различий между тремя группами респондентов (p < 0.00001) (рис. 4).

Оценивалась также потенциальная готовность пациента подвергнуться повторной биопсии предстательной железы в случае её необходимости. При формулировке вопроса пациента просили учесть дискомфорт и болезненность во время только что проведённой манипуляции. Пациенты из группы 1 разделились примерно поровну: 52.9% ответили утвердительно на поставленный вопрос, а 47.1% указали, что отказались бы от выполнения повторной биопсии простаты без дополнительного обезболивания. Потенциальная комплаентность пациентов в группах 2 и 3 была выше: в них дали утвердительный ответ на вопрос о готовности к повторной биопсии 67.9% и 61.4% пациентов соответственно. Тест χ^2 подтвердил значимость различий между исследуемыми группами пациентов (p < 0.05) (рис. 5).

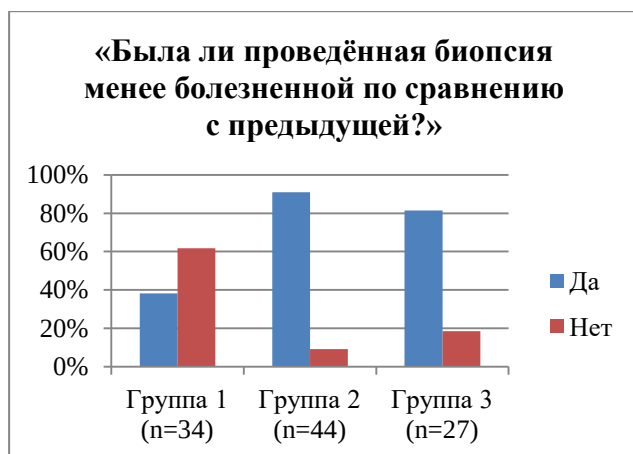


Рисунок 4. Субъективная оценка сравнительной болезненности повторной биопсии простаты

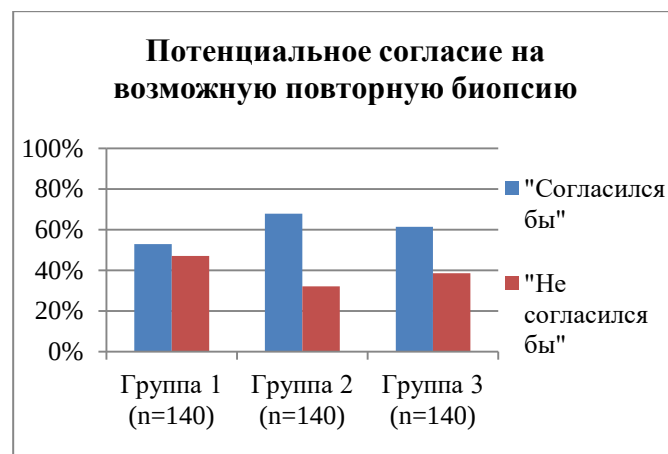


Рисунок 5. Готовность дать согласие на повторную биопсию в случае её необходимости

Неудовлетворительное качество биопсийного материала отмечалось в 7.8% случаев в контрольной группе; в группе 1 этот показатель составил 6.4%, и это различие не достигло порога статистической значимости. В группах 2 и 3, где применялись более эффективные способы анестезии, этот показатель составил 0.7% и 2.1% соответственно ($p < 0.05$). Частота острой задержки мочеиспускания, усугубления ирритативной симптоматики и фебрильной инфекции мочевыводящих путей статистически значимо не отличалась между группами. Обратила на себя внимание значительно меньшая встречаемость геморрагических осложнений в группах 2 и 3 по сравнению с контрольной группой и группой 1. Единственным исключением была частота ректоррагии в группе 3 (24.3%), где применялся собственный метод обезболивания с инфильтрацией парапростатической жировой клетчатки раствором новокаина. Мы объясняем это тем, что при биопсии могло происходить истечение из пунктированной стенки прямой кишки большого объёма раствора новокаина, окрашенного кровью. Не все пациенты были сексуально активны, и поэтому оценка частоты осложнений, связанных с половой жизнью, проводилась только у ограниченной выборки: частота гемоспермии и ухудшения эректильной функции внутри неё не различались независимо от использованного метода анестезии (табл. 5).

Таблица 5 – 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

Сравнение эффективности обезболивания (ВАШ) в группах 1, 2 и 3 в зависимости от уровня PSA показало, что перипростатическая блокада по методу Everest теряла свою эффективность в подгруппе пациентов с уровнем PSA выше 10 нг/мл (2.5 по сравнению с 1.0). В группах 1 и 3 статистически значимой разницы между медианами показателя ВАШ в подгруппах, выделенных на основании уровня PSA, не выявлено ($p > 0.05$) (табл. 6). Это можно объяснить большей вероятностью экстракапсулярного распространения РПЖ при высоком уровне PSA и, соответственно, возможным нарушением топографии

окружающих простату анатомических структур, что делает прицельное введение анестетика затруднительным. 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 6 – Болезненность биопсии при применении различных видов анестезии в зависимости от уровня PSA

	Медиана [min – max]		p
	PSA < 10 нг/мл	PSA > 4 нг/мл	
Группа 1	5.5 [2.4 – 10.0] n = 87	5.1 [2.7 – 10.0] n = 53	0.818
Группа 2	1.0 [0.0 – 4.0] n = 90	2.5 [0.0 – 5.6] n = 50	< 0.005
Группа 3	3.0 [1.0 – 7.0] n = 71	2.5 [0.9 – 5.0] n = 69	0.331

Пункция простаты является не единственным источником боли при биопсии; для некоторых пациентов самым болезненным этапом трансректальной биопсии является введение ультразвукового зонда в прямую кишку. 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). 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 (3.5 против 1.7; $p < 0.001$). Топическая анестезия оказалась одинаково эффективной в обеих группах (5.1 против 4.7; $p > 0.05$), а трансперинеальная инфильтрация парапростатической клетчатки оказалась даже более эффективной у пациентов с поражением прямой кишки (2.0 против 3.0; $p < 0.001$). 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 у этих пациентов (табл. 7). Учитывая побочный характер анализа (post hoc) и множественность сравнений ($n = 3$), здесь также применялся модифицированный с учётом поправки Бонферрони порог значения p .

Таблица 7 – Болезненность биопсии при применении различных видов анестезии в зависимости от наличия хронических заболеваний прямой кишки и анального канала

	Медиана [min – max]		p
	Пациенты без болезней rectum	Пациенты с поражением rectum	
Группа 1	5.1 [2.4 – 10.0] n = 127	4.7 [2.7 – 10.0] n = 13	0.818
Группа 2	1.7 [0.0 – 5.0] n = 118	3.5 [1.8 – 5.6] n = 22	< 0.001
Группа 3	3.0 [1.0 – 7.0] n = 101	2.0 [0.9 – 5.0] n = 39	< 0.001

III. Сравнительная оценка методов наведения при биопсии простаты. 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 (табл. 8).

Таблица 8 – 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

Таким образом, проведённый статистический анализ позволил установить, что биопсия с когнитивной регистрацией МРТ превосходит по выявляемости РПЖ биопсию со стандартным УЗ-наведением.

Отдельный анализ выявляемости РПЖ в подгруппах с уровнем PSA меньше 10 нг/мл показал, что различия между группами 1 и 2 не имели статистической значимости по выявляемости всех случаев РПЖ (36.3% против 47.1%; $p > 0.05$), однако, биопсия с когнитивным МРТ-наведением в большем числе случаев выявляла именно КЗРПЖ (15.4% против 37.6%; $p < 0.0005$).

Частота расхождения гистологического заключения по материалу, полученному 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 (табл. 9). Следовательно, наилучшую выявляемость РПЖ обеспечивает сочетание схематической и прицельной биопсии в одном сеансе; в настоящее время нельзя полностью отказываться от одного подхода в пользу другого.

Таблица 9 – 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%)

Различия в выявляемости РПЖ и КЗРПЖ в группах биопсии с использованием энергетической доплерографии и без неё не достигли порога статистической значимости (табл. 10).

Таблица 10 – 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

В то же время, активное использование режима ЭДГ во время ТРБ простаты позволило снизить частоту ректоррагии по сравнению с контрольной группой, где ЭДГ не применялась (14.9% против 23.1%; $p < 0.05$). Разница в частоте других геморрагических осложнений не достигала порога статистической значимости (табл. 11). Общая частота геморрагических осложнений также не изменилась; она не была равна арифметической сумме показателей частоты геморрагических осложнений (уретроррагия, гематурия, ректоррагия) по отдельности, так как во многих случаях они

сочетались. Снижение частоты именно ректоррагии связано с возможностью идентифицировать сосудистые сплетения прямой кишки во время ТРБ простаты в ЭДГ режиме.

Таблица 11 – Частота геморрагических осложнений в зависимости от применения ЭДГ

	Изучаемая 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

Анализ выявляемости РПЖ при биопсии с когнитивной МРТ-регистрацией с параллельным использованием ЭДГ-режима показал, что такая комбинация методик позволяет выявлять больше случаев РПЖ, чем стандартная когнитивная биопсия. Важно, что этот рост выявляемости отмечен преимущественно благодаря улучшению обнаружения КЗРПЖ (54.3% против 40.4%) (табл. 12).

Таблица 12 – 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

Дополнительный анализ для пациентов с промежуточными значениями уровня PSA крови (от 4 до 10 нг/мл) продемонстрировал ту же тенденцию, что и анализ общей популяции пациентов: наблюдалась статистически значимая разница между группами по выявляемости только клинически значимого рака простаты (46.7% против 29.3%) (табл. 13).

Таблица 13 – 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

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. Суммарная клиническая польза при применении предложенного алгоритма отбора пациентов для выполнения биопсии простаты (рис. 6) в 2 раза превышает таковую при выполнении биопсии всем пациентам с уровнем PSA более 4 нг/мл (0.5 против 0.244 при пороговом значении риска 50%).
4. 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 (в частности, частота гематурии составляет 30-30.7% против 48.6%).
5. 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. Для точной формулировки индивидуальных показаний к биопсии простаты у мужчин в популяции и реализации персонализированного подхода к её выполнению рекомендуется 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.
2. Для определения контингента с высоким риском обнаружения РПЖ и КЗРПЖ рекомендуется эмпирически ориентироваться на такие факторы как объём простаты, возраст пациента, концентрацию тестостерона в сыворотке крови, результаты пальцевого ректального исследования и табакокурение в анамнезе.
3. Для отбора пациентов, нуждающихся в проведении биопсии простаты, рекомендуется пользоваться предложенным алгоритмом, основанном на установленном наборе эмпирических факторов (рис. 6).
4. При высокой прогнозируемой вероятности экстракапсулярного распространения и/или наличии хронических заболеваний прямой кишки, в качестве метода обезболивания при биопсии простаты рекомендуется инфильтрация парапростатической клетчатки раствором новокаина по предложенному нами методу, в остальных случаях рекомендуется перипростатическая блокада по Soloway и Obek.
5. Для более эффективного выявления КЗРПЖ и/или предотвращения геморрагических осложнений биопсии простаты у пациентов с нарушениями системы гемостаза и у принимающих антиагреганты / антикоагулянты рекомендуется применение ЭДГ в сочетании с когнитивным МРТ-наведением.



Рисунок 6. Алгоритм отбора пациентов для биопсии простаты

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прогнозирование результата патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети / В.М. Попков, **Т.В. Шатылко**, Р.Н. Фомкин // **Саратовский научно-медицинский журнал**. - 2014. - №2. – С.328-332.
2. Серая зона PSA: статистико-математический анализ с применением метода искусственных нейронных сетей / Т.В. Шатылко, Д.С. Седов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2014. - №4. – С.417.
3. Прогнозирование результатов биопсии предстательной железы с помощью искусственных нейронных сетей / Т.В. Шатылко, Б.И. Блюмберг, А.Ю. Королёв, М.Г. Пономарчук // Сборник трудов X конгресса «Мужское здоровье». – Минск, 2014. – С.96-97.
4. Прогнозирование результата биопсии предстательной железы при промежуточных уровнях PSA сыворотки крови / В.М. Попков, Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв, А.Б. Полозов, С.А. Твердохлеб // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов. – Саратов, 2014. – С.208.
5. Пути совершенствования ранней диагностики рака предстательной железы / Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2015. - №4. – С.264.

6. Оптимизация PSA-скрининга с помощью искусственного интеллекта / В.М. Попков, **Т.В. Шатылко**, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин, А.Б. Полозов // **Медицинский вестник Башкортостана**. - 2015. - №3. – С.232-235.
7. Сравнение методов анестезии при выполнении трансректальной биопсии предстательной железы / Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв, А.Б. Полозов, Н.Б. Керимова // Сборник трудов XI конгресса «Мужское здоровье». – Сочи, 2015. – С.159-160.
8. Прогнозирование онкологического риска рака простаты с помощью искусственных нейронных сетей / Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин // Сборник тезисов 10-го юбилейного конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России. – Дагомыс, 2015. – С.60-61.
9. Выбор схемы выполнения повторной биопсии предстательной железы / Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королёв, А.Б. Полозов // Сборник тезисов 10-го юбилейного конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России. – Дагомыс, 2015. – С.61.
10. Проводниковая анестезия при биопсии предстательной железы / Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королёв, А.Б. Полозов // Сборник тезисов 10-го юбилейного конгресса Профессиональной ассоциации андрологов России. – Дагомыс, 2015. – С.61-62.
11. Прогнозирование группы онкологического риска рака предстательной железы / Т.В. Шатылко, Р.Н. Фомкин, С.А. Твердохлеб, Д.А. Дусумангалиева // Материалы XV конгресса Российского общества урологов. – Санкт-Петербург, 2015. – С.218.
12. Сравнение методов обезболивания при трансректальной биопсии простаты / В.М. Попков, Т.В. Шатылко, А.Б. Полозов, С.А. Твердохлеб, Д.А. Дусумангалиева // Материалы XV конгресса Российского общества урологов. – Санкт-Петербург, 2015. – С.219.
13. Усовершенствование ранней диагностики рака предстательной железы / В.М. Попков, Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин, А.Н. Тонкошкур // Материалы XV конгресса Российского общества урологов. – Санкт-Петербург, 2015. – С.220.
14. Использование проводниковой анестезии при выполнении трансректальной биопсии предстательной железы / Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв, А.Б. Полозов, А.Н. Тонкошкур // Материалы X юбилейного конгресса Российского общества онкоурологов. – Москва, 2015. – С.67.

15. Выбор схемы выполнения повторной трансректальной биопсии простаты / Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин, А.Б. Полозов, Д.А. Дусумангалиева // Материалы X юбилейного конгресса Российского общества онкоурологов. – Москва, 2015. – С.68.
16. Предиктивная ценность искусственных нейронных сетей в предварительной оценке клинической значимости рака предстательной железы / Т.В. Шатылко, В.М. Попков, Р.Н. Фомкин, А.Б. Полозов, А.Ю. Королёв // Материалы X юбилейного конгресса Российского общества онкоурологов. – Москва, 2015. – С.68.
17. Интегральный подход к дооперационному определению клинической значимости рака простаты / **Т.В. Шатылко**, В.М. Попков, Р.Н. Фомкин // **Саратовский научно-медицинский журнал**. - 2015. - №3. – С. 345-348.
18. Осложнения трансректальной биопсии предстательной железы / Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин, С.А. Твердохлеб // Сборник трудов XII конгресса «Мужское здоровье». – Казань, 2016. – С.163.
19. Новый метод анестезии для биопсии предстательной железы / Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин // Сборник трудов XII конгресса «Мужское здоровье». – Казань, 2016. – С.164.
20. Прицельная биопсия простаты: сравнение методов наведения / Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин, Д.А. Машенцева // Сборник трудов XII конгресса «Мужское здоровье». – Казань, 2016. – С.164-165.
21. Применение энергетической доплерографии при подозрении на рак предстательной железы / Т.В. Шатылко, Л.Н. Седова, А.Ю. Королёв // Вестник урологии. – 2016. - №3. – С.37-47.
22. Местная анестезия при трансректальной биопсии простаты / **Т.В. Шатылко**, В.М. Попков, А.Ю. Королёв, Р.Н. Фомкин, В.В. Кудряшов, В.З. Галимзянов // **Медицинский вестник Башкортостана**. - 2017. - №1. – С.42-46.
23. Применение локальной анестезии при трансректальной биопсии простаты / Т.В. Шатылко, А.Ю. Королёв, Н.Б. Керимова // Исследования и практика в медицине. - 2017. - №S2. - С.100.
24. Выявляемость рака простаты при различных видах прицельной трансректальной биопсии / **Шатылко Т.В.**, Попков В.М., Королёв А.Ю., Крылова О.В. // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. - 2018. - №1. - С.122-124.