

На правах рукописи

ЕМЕЛЬЯНОВА ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

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

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва - 2017

Работа выполнена в ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (ректор – к.м.н. Е.В. Есин).

Научный руководитель:

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

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Амосов Александр Валентинович**, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, лечебный факультет, кафедра урологии, профессор кафедры

- доктор медицинских наук, профессор **Шолохов Владимир Николаевич**, НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение ультразвуковой диагностики отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Защита диссертации состоится « 26 » февраля 2018 г. в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, Ул. Профсоюзная, 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

Автореферат разослан « » января 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста [Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., 2008]. По экспертной оценке ВОЗ в мире ежегодно регистрируют около 550 тыс. случаев данного заболевания. В структуре онкозаболеваемости мужского населения России рак простаты занимает 2-е место (14,3%). В структуре смертности у мужчин РПЖ находится на 3-м месте (7,4%) после рака трахеи, бронхов, легкого и желудка [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2016]. До 40% мужчин в возрасте 60-70 лет имеют микроскопический РПЖ, который переходит в клинически значимый рак (КЗР) лишь в 10% случаев и является причиной смерти у 3-5% пациентов [Hambrock T., Hoesks C., 2012]. Поэтому, почти у 70% больных, рак простаты впервые обнаруживают на 3-4 стадии [Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., 2008]. Таким образом, наиболее важной задачей проведения диагностических мероприятий является раннее выявление рака предстательной железы, потому что от его стадии зависит прогноз и смертность.

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

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

Совершенствование ультразвуковых методов визуализации предстательной железы стало возможным благодаря внедрению технологии гистосканирования, обладающей большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с ТРУЗИ. Гистосканирование основано на компьютерном анализе отраженных нативных ультразвуковых сигналов от ткани всей простаты и позволяет определить присутствие раковых клеток в железе. Поэтому участки, которые обнаруживаются с помощью данной технологии, визуально не различимы при стандартном ТРУЗИ. В последнее время активно изучается методика выполнения трансректальной биопсии

предстательной железы под контролем гистосканнинга. Выявляемость РПЖ при гистосканировании зависит от степени дифференцировки ткани опухоли: например, для опухоли со степенью дифференцировки по Глисону 6 баллов – 50%, 7 баллов – 74% и 8-10 баллов – 100%. [Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., 2015] Первые немногочисленные данные показывают значительные преимущества этой методики в отношении выявляемости РПЖ. [Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., 2013] Одним из способов повысить информативность ультразвуковой трансректальной биопсии предстательной железы может служить методика гистосканирования с возможностью дополнительной таргетной биопсией, которая позволяет точно наводить биопсийную иглу на выявленный подозрительный участок.

Цель настоящего исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

- Предложена оригинальная методика сочетанной мультифокальной трансректальной биопсии предстательной железы и прицельной дополнительной биопсии под навигацией гистосканнинга.

Практическая значимость

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

Положения, выносимые на защиту:

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

Внедрение результатов работы

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

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы представлены на региональной научно-практической конференции «Современные ультразвуковые технологии» 14 мая 2012г., Казахстан, г. Астана; на научно-практической конференции

«Практическое применение современных ультразвуковых технологий» 18 мая 2012г., Татарстан, г. Казань.

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

Публикации

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

Объем и структура диссертации

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

Содержание работы

Материалы и методы

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

В первую группу вошло 89 (65,9%) пациентов с повышенным уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл. Средний уровень ПСА составил $6,46 \pm 1,45$ (6,3) нг/мл (минимальное значение составило 4,1 нг/мл, максимальное 9,72 нг/мл). Возраст пациентов первой группы варьировал от 49 до 84 лет (средний возраст

пациентов $63,6 \pm 6,28$ (64) лет). Объем предстательной железы по данным ТРУЗИ в среднем составлял $60,8 \pm 18,45$ (58) куб.см. (от 25,0 до 123,0 куб.см.)

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

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

Гистосканирование проводилось по стандартизированному алгоритму, разработанному на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. Необходимо было соблюдать определенные критерии выполнения исследования для получения корректных результатов: перед началом исследования максимально опорожнить мочевой пузырь; во время исследования пациенту необходимо было не делать глубоких вдохов, не разговаривать и не шевелиться во избежание появления артефактных сигналов. Наряду с этим, старались избежать избыточной компрессии на ткань простаты.

Исследование проводилось после проведения оценки состояния предстательной железы в серошкальном режиме, не извлекая датчик из прямой кишки, в той же позе пациента, которая использовалась при проведении ТРУЗИ: лежа на левом боку с согнутыми и приведенными к животу коленями. К трансректальному датчику присоединялся магнитный ротатор. Затем активировался режим трехмерного сканирования и путем автоматического вращения эндоректального бипланового датчика получали послойные изображения предстательной железы. При дальнейшем обсчете полученных данных присутствие пациента не требовалось. В ходе обработки изображений компьютерной системой Гистосканинг автоматически создавались три проекции предстательной железы: поперечная, сагиттальная и фронтальная и 3D модель простаты. Затем исследователем вручную (при помощи

компьютерного курсора) производилась маркировка и обозначение контуров предстательной железы, что являлось важной частью работы с изображениями при дальнейшем обсчете и правильной интерпретации данных, полученных при гистосканировании. Строилась 3D модель простаты, на которой патологически измененные участки отображались автоматически в виде сигналов красного цвета. Затем выполнялось построение карты простаты, на которой отображалось точное положение и локализация патологических участков путем наложения на ультразвуковое изображение координатной сетки, ориентируясь по всем трем проекциям. Шаг координатной сетки при построении карты должен составлять 5мм, что позволяет дать более точную информацию по локализации подозрительных участков. В протоколе гистосканирования указывается объем патологических очагов - как общий, так и отдельно расположенных участков. При выполнении биопсийных вмешательств, не менее важным, на наш взгляд, было уточнение пространственного расположения простатического отдела уретры при построении 3D модели предстательной железы. Благодаря данной модели мы могли более точно определить расположение патологических очагов относительно хода уретры.

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

После проведения гистосканирования предстательной железы, выявленные патологические участки при помощи специальной компьютерной программы маркировались «таргетными» метками. Количество таргетных меток зависело от формы и объема участков. При небольшом размере участка ставилась одна метка в центральной части подозрительного участка, а в случае большого объема патологического участка (более 1,0куб.см.) ставилось 2 метки, также наиболее приближенных к центральным отделам очага. На обоих мониторах сопоставляли контуры предстательной железы как в сагиттальной, так и во фронтальной проекциях. С помощью специальных индикаторов положения сканирующей поверхности датчика относительно зоны интереса выбирали оптимальную плоскость сечения. Далее, соблюдая все необходимые параметры, на экране УЗ-аппарата BK-Medical, Profocus 220 появлялась направляющая линия, которая проходила через установленную таргетную метку и показывала ход биопсийной иглы. Таким образом, проекция таргетной метки четко проходила в середине режущей поверхности иглы. Убедившись в совпадении двух изображений, с помощью специального программного обеспечения «True Targeting» в режиме реального времени проводилась

прицельная биопсия. Также было возможно проведение отложенной биопсии под навигацией гистосканнинга. При проведении биопсии в пост процессинге главным было корректное сопоставление изображений на аппарате гистосканнинга и на УЗ-аппарате BK-Medical, Profocus 220.

Биопсию начинали с прицельных вколов из участков сигнала патологической интенсивности, полученных при гистосканировании, чтобы избежать получение некорректного биопсийного материала. Это было обусловлено тем, что в ходе мультифокальной биопсии из-за нередко возникающей деформации близлежащих зон в месте вколов возможно появление артефактов, в следствии чего биопсия под УЗ-навигацией гистосканнинга могла быть затруднена. В нашем исследовании мы ориентировались на локализацию подозрительных участков на трехмерной модели предстательной железы. В зависимости от количества и объема выявленных очагов число дополнительных столбиков было от 1 до 3. Далее биопсию выполняли по стандартной мультифокальной методике из 12 точек: 6 столбиков из правой доли и 6 столбиков из левой. Отделы 1 и 2 - в области основания железы, 3 и 4 отделы в средней части простаты, 5 и 6 отделы - в области верхушки.

В итоге, мы получали максимальный забор опухолевых клеток, а риск ложноотрицательного результата сводили к минимуму. Таким образом, число столбиков ткани варьировало от 12 до 15 в зависимости от количества и объема дополнительных маркированных точек. Выполнение биопсии в соответствии со схемой расположения мест пункций предстательной железы давало возможность сопоставления подозрительных участков, полученных при гистосканировании и локализации опухоли по результатам гистологического исследования.

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

Результаты исследования

Оценка результатов мультифокальной биопсии без учета данных гистосканирования

С целью проспективной оценки информативности стандартной мультифокальной биопсии под ультразвуковым контролем из 12 точек мы провели биопсию 135 (100%) пациентам. В нашем исследовании все подозрительные на РПЖ гипоэхогенные участки располагались в периферической части предстательной железы и полностью попадали в стандартные точки взятия пункции. Гипер- и изоэхогенные участки не были выявлены ни у одного из пациентов. Каждая доля предстательной железы

условно была нами разделена на шесть отделов: 2 отдела в основании железы (латеральный и медиальный), 2 отдела в средней части и 2 в области верхушки железы. В соответствии с этим делением при мультифокальной биопсии проводили по одной пункции из каждого отдела.

При исследовании 86 пациентов первой группы с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл, учитывая данные патоморфологических исследований истинно положительные заключения были получены у 22 (24,7%) пациентов, ложноположительные - у 18 (20,2%), истинно отрицательные - у 36 (40,4%), ложноотрицательные - у 13 (14,6%) пациентов. Таким образом, в первой группе были получены следующие статистические показатели стандартной мультифокальной биопсии: чувствительность 62,8%, специфичность 66,7%, точность 65,2%, положительный прогностический тест 55,0%, отрицательный прогностический тест 73,4%.

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

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

Оценка результатов таргетной биопсии по данным гистосканирования

Исходя из поставленных задач исследования, был проведен анализ диагностической информативности таргетной биопсии простаты под навигацией гистосканинга. По данным гистосканирования, при выявлении

патологических участков, превышающих референсное значение 0,5куб.см, всем пациентам выполнялась дополнительная прицельная биопсия под УЗ-навигацией гистосканинга. Результаты прицельной биопсии выявленных при гистосканировании очагов оказались следующими.

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

Во второй группе у 32 (69,6%) из 46 пациентов с уровнем ПСА более 10 нг/мл при гистосканировании было выявлено 47 участков сигнала патологической интенсивности. У 11 (34,4%) обследуемых патологические участки определялись в одной из долей ПЖ, у 21 (65,6%) - участки определялись в обеих долях ПЖ. В центральной части участки сигнала патологической интенсивности были обнаружены у 6 (18,7%) пациентов. Всего прицельными вколами было получено 77 дополнительных столбиков ткани предстательной железы. На основании морфологического заключения аденокарцинома простаты была выявлена в 48 столбиках из 77, что составило 26 (81,2%) пациентов из 32. В 15 (19,5%) столбиках была выявлена ПИН высокой степени, в 8 (10,4%) - ПИН 1-2 степени и в 6 (7,8%) - железисто-стромальная гиперплазия. Следует отметить, что у 4 (12,5%) пациентов опухолевые клетки были получены из центральной части предстательной железы.

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

У пациентов второй группы истинно положительные заключения были получены в 26 (56,5%) случаях, истинно отрицательные - в 12 (26,1%),

ложноположительные - в 6 (13,0%) и ложноотрицательные - в 2 (4,3%) заключениях. Результаты информативности распределились следующим образом: чувствительность составила 92,8%, специфичность 66,6%, точность 82,6%, положительный прогностический тест 81,2%, отрицательный прогностический тест 85,7%.

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

Анализ диагностической информативности дополнительной таргетной биопсии под навигацией гистосканнинга показал более высокую диагностическую ценность в выявлении РПЖ по сравнению со стандартной мультифокальной биопсией. Полученные результаты сравнительной информативности стандартной биопсии и дополнительной таргетной биопсии представлена в таблице 1.

Таблица 1.

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

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

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

Как видно из таблицы 1, чувствительность таргетной биопсии первой группы достигала 88,9% и существенно превышала аналогичный показатель стандартной биопсии (62,8%) при достоверности различий $p < 0,00001$. Специфичность стандартной и таргетной биопсии существенно не различались (66,7% и 65,9% соответственно). Точность таргетной биопсии составила 77,5%, что превышало данный показатель стандартной биопсии (65,2%). Значение положительной прогностичности таргетной биопсии было достоверно выше

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

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

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

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

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

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

Во втором случае у пациента с уровнем ПСА 4,7 нг/мл при выполнении стандартной биопсии из 12 точек в одном столбике ткани был получен микрофокус мелкоацинарной аденокарциномы. Патологических изменений

железы в В-режиме не выявлено. Объем патологического участка при гистосканировании составлял 0,27 куб.см. и соответствовал по локализации столбику ткани с микрофокусом аденокарциномы.

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

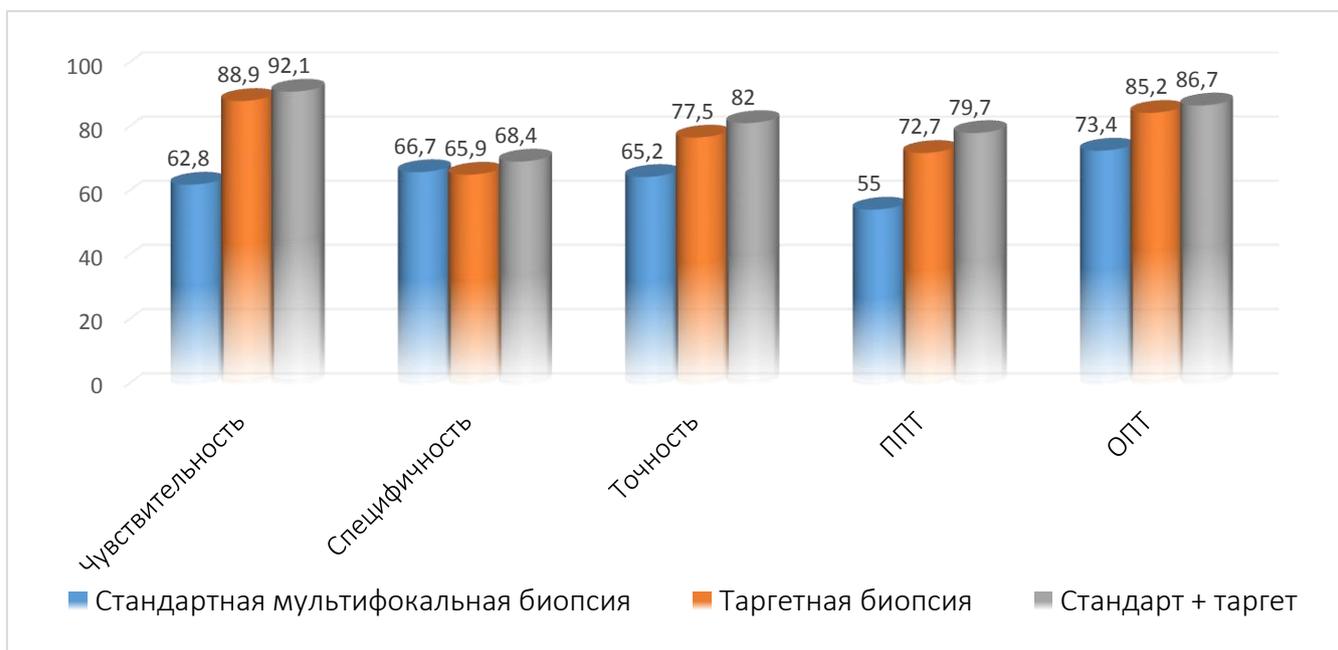
Оценка результатов стандартной мультифокальной биопсии в сочетании с дополнительной таргетной биопсией под навигацией гистосканинга

Для повышения выявляемости РПЖ решено провести статистический анализ диагностической информативности стандартной мультифокальной биопсии в сочетании с дополнительной таргетной биопсией под навигацией гистосканинга у 135 пациентов с подозрением на рак. Верные диагностические заключения в первой группе зафиксированы у 73 пациентов из 89 обследуемых. Из них число истинно положительных составило - 47 (52,8%), а истинно отрицательных - 26 (29,2%). Ошибочные заключения получены у 16 обследованных пациентов, из них ложноположительные наблюдались - у 12 (13,5%), а ложноотрицательные - у 4 (4,5%).

Таким образом, включение в стандартную биопсию дополнительной таргетной биопсии сделало возможным избежать получение ошибочных выводов в 15 случаях, сократив количество ложноположительных результатов в 6 случаях, а ложноотрицательных - в 9.

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

Сравнительная информативность различных методик биопсии у пациентов первой группы.

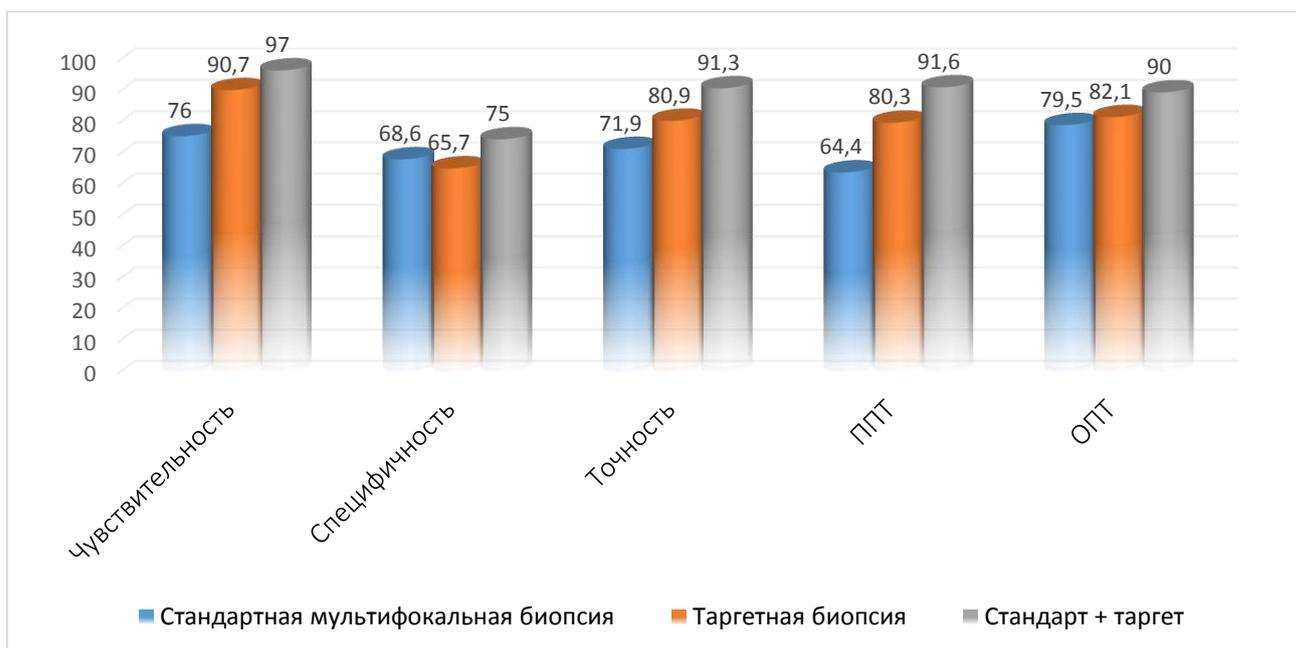


При оценке информативности сочетанной методики биопсии во второй группе число истинно положительных заключений составило 33 (52,8%) из 46 пациентов. Истинно отрицательные заключения были получены у 9 (29,2%) из 46 обследуемых. Ошибочные заключения зафиксированы у 4 обследованных пациентов, из них ложноположительные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

Проанализировав полученные данные, мы установили, что сочетанное использование методик биопсии позволило избежать получение ошибочных заключений в 10 случаях, тем самым сократив в 5 заключениях, как количество ложноположительных результатов, так и ложноотрицательных (n=5).

У пациентов второй группы статистические показатели значительно повышались при включении в стандартную биопсию дополнительной прицельной биопсии. Чувствительность и точность достоверно превышали аналогичные диагностические показатели стандартной биопсии: 76,0% - 97,0%, 69,5% - 91,3% соответственно, при достоверности различий $p=0,003$ и $p=0,007$. Показатели ППТ и ОПТ также увеличились: 70,4% - 91,6% и 68,4% - 90,0% соответственно, при достоверности различий $p < 0,00001$ и $p=0,011$ (Диаграмма 2).

Сравнительная информативность различных методик биопсии у пациентов второй группы.



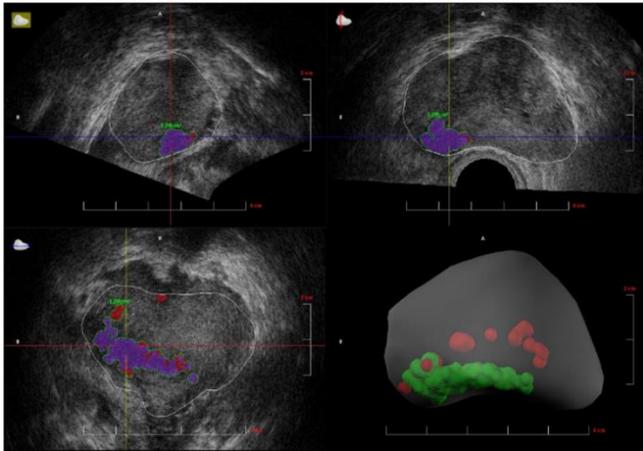
Примечание: ППТ – положительный предсказательный тест, ОПТ – отрицательный предсказательный тест.

Мы пришли к выводу, что сочетанное использование обеих методик в диагностике рака предстательной железы давало более высокие диагностические результаты, нежели изолированное использование каждой из них. Сравнительный анализ показал, что именно сочетанный метод биопсии способствовал повышению выявляемости аденокарциномы предстательной железы у 92,1% больных первой группы и у 97% во второй. Эти показатели превысили данные, полученные при стандартной мультифокальной биопсии, которые составили 62,8% и 76,0% соответственно.

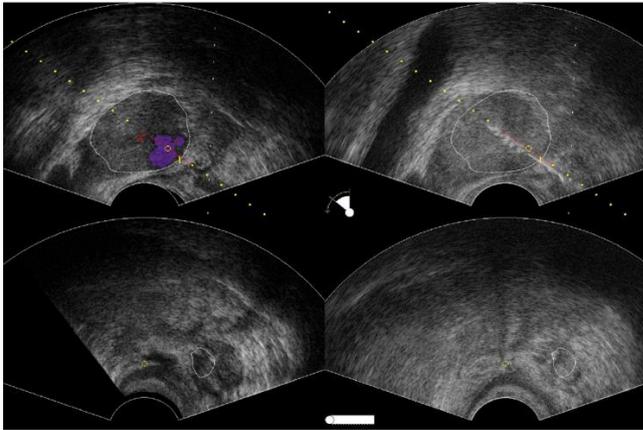
В нашем исследовании было решено уделить внимание так называемым труднодоступным для биопсии зонам: это верхушка предстательной железы и центральная часть. При выполнении стандартной мультифокальной биопсии обычно эти зоны являются наиболее недостижимыми для биопсийной иглы, в следствии чего опухолевые клетки не обнаруживаются и возрастает число повторных биопсий. Для оценки диагностической эффективности таргетной биопсии в труднодоступных для пункции зонах, мы решили проанализировать патологические очаги, локализующиеся в проекции верхушки и в центральной части железы.

Характер очагов из верхушечных отделов предстательной железы при стандартной мультифокальной биопсии был правильно интерпретирован в 44,4% случаев у пациентов первой группы и в 33,3% случаях у второй. При таргетной биопсии характер выявленных при гистосканировании

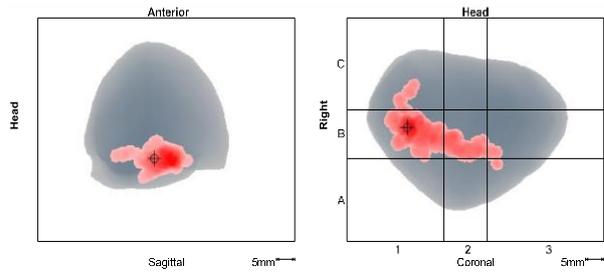
патологических участков в проекции верхушки железы был правильно интерпретирован у 85,7% пациентов первой группы и у 70,0% второй группы.



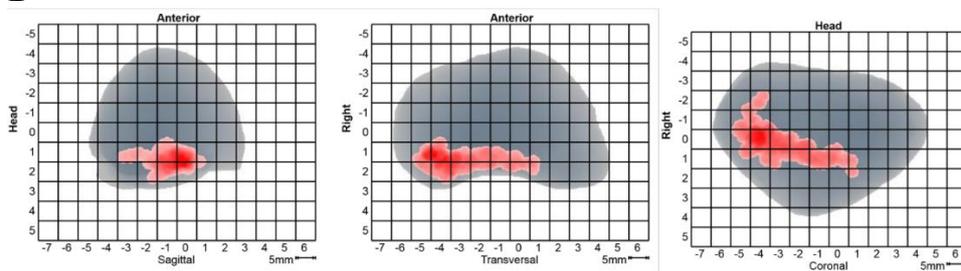
А



Б



В



Г

Рис. 1. Пациент Г., 64 лет. ПСА 7,9нг/мл, подозрение на РПЖ. В анамнезе 1 отрицательная биопсия. По данным гистосканирования выявлен участок в проекции верхушки железы объемом 1,09куб.см. По данным В-режима и УЗ-ангиографии участков не выявлено. Гистологическое заключение: в столбиках ткани простаты взятых дополнительно из верхушки железы по данным гистосканирования получены клетки аденокарциномы с суммой баллов по Глиссону 8 (4+4).

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

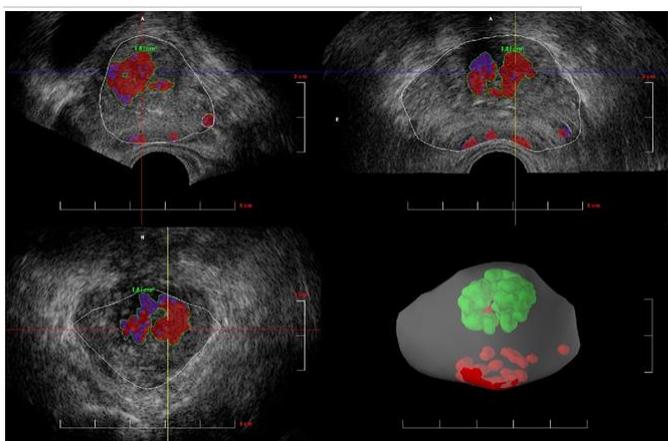
Б -таргетная биопсия патологического участка в правой доле в проекции верхушки железы под навигацией гистосканнинга

В - позиционирование таргетной метки на коронарном срезе

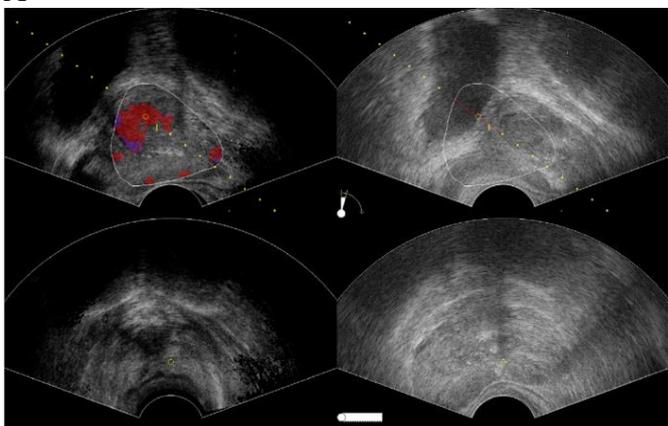
Г- отображение патологического участка на координатной сетке

В связи с трудностью визуализации патологических изменений в центральной и переходной зоне предстательной железы в В-режиме, мы решили проанализировать результаты получения опухолевых клеток из аденоматозной

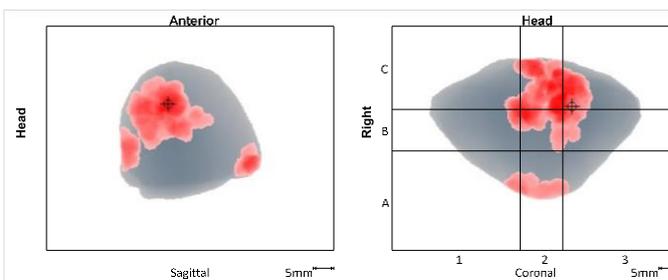
ткани в центральной части предстательной железы под УЗ-навигацией гистосканнинга. По данным серошкального режима участков измененной экоструктуры в центральной части железы выявлено не было. При гистосканировании участки патологической интенсивности определялись у 15 пациентов (11,1% от общего числа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



А



Б



В

Рис. 2. Пациент А., 70 лет. ПСА 4,32нг/мл, подозрение на РПЖ. По данным гистосканирования выявлен участок в центральной части железы объемом 1,81куб.см. По данным В-режима и УЗ-ангиографии участков не выявлено. Гистологическое заключение: до 90% столбика ткани, взятого дополнительно под наведением гистосканнинга из центральной части выявлена аденокарцинома с суммой баллов по Глиссону 7 (3+4). При стандартной биопсии злокачественных клеток получено не было.

А - УЗ-изображение патологического участка в 3-проекциях и на 3D модели в центральной части предстательной железы

Б - таргетная биопсия патологического участка в центральной части железы под навигацией гистосканнинга

В - позиционирование таргетной метки на сагиттальном и коронарном срезах

Расположение опухоли в центральной части предстательной железы представляет собой весомое ограничение при исследовании в режиме серой

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

Проведенное нами исследование показало, что мультифокальная биопсия предстательной железы является обязательным методом для дифференциальной диагностики различных патологических состояний в предстательной железе. Новые возможности меняют уже много лет существующую технологию забора биопсийного материала из простаты. Применяя таргетное наведение пункционной иглы на подозрительный участок под УЗ-навигацией гистосканнинга, мы можем избежать проведение «слепых» биопсийных проколов предстательной железы и взять столбики ткани прицельно, непосредственно из подозрительных очагов под достоверным компьютерным контролем.

Таким образом, результаты нашего исследования приближают нас к новому стандарту биопсии предстательной железы, когда проведение таргетной биопсии под компьютерной навигацией гистосканнинга обеспечивает корректную информацию при первой же биопсии, сократив число биопсий у пациентов с медленно растущими опухолями простаты.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика выполнения биопсии предстательной железы с возможностью дополнительной таргетной пункции под наведением гистосканнинга позволяет увеличить частоту выявляемости рака простаты при первичной биопсии с 44,4% до 63,0% и может быть рекомендована для включения в современный алгоритм проведения биопсии предстательной железы.
2. Информативность дополнительной таргетной биопсии под УЗ-навигацией гистосканнинга достоверно ($p < 0,00001$) выше стандартной мультифокальной биопсии.
3. Включение дополнительной таргетной пункции в стандартную мультифокальную биопсию достоверно повышает статистические показатели информативности последней: чувствительность у пациентов первой группы с уровнем ПСА от 4-10 нг/мл повышается с 62,8% до 92,1%, точность с 65,2% до 82,0%, ППТ с 55,0% до 79,7%, ОПТ с 73,4%

до 86,7%. У пациентов второй группы с уровнем ПСА более 10 нг/мл чувствительность повышается с 76,0% до 97,0%, точность с 69,5% до 91,3%, ППТ с 70,4% до 91,6%, ОПТ с 68,4% до 90,0%.

4. Точность таргетной биопсии в выявлении опухолевых клеток в проекции верхушки предстательной железы составила 85,7% у пациентов первой группы (с уровнем ПСА от 4-10 нг/мл) и 70,0% у пациентов второй группы (с уровнем ПСА более 10 нг/мл). При локализации изменений в центральной части точность метода составила 66,7% у больных первой группы и 83,3% у второй группы.

Практические рекомендации

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Зубарев А.В., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Чуркина С.О., Алферов С.М., Пономаренко И.А. Первый опыт применения технологии Гистосканирования в комплексе с соноэластографией в диагностике рака предстательной железы. // Вестник Российской Ассоциации Радиологов. - 2011. - №4. - С. 46-47
2. Бурделова Н.Н., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Алферов С.М., Зубарев А.В. Локализация неопроцесса в предстательной железе с помощью технологии гистосканирования// Материалы конгресса российской ассоциации радиологов – М., 2012 - Вестник РАР 2012
3. Зубарев А.В., Алферов С.М., Грибунов Ю.П., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Пономаренко И.А. Сопоставление данных гистосканирования и соноэластографии с результатами патоморфологических исследований после выполнения радикальных простатэктомий // Сборник тезисов,

- Материалы VII Конгресса Российского общества онкоурологов. - 2012. - С. 51
4. **Зубарев А.В., Алферов С.М., Федорова А.А., Емельянова Е.Ю., Бурделова Н.Н., Чуркина С.О., Пономаренко И.А. Сочетанное использование технологии гистосканирования и соноэластографии в диагностике рака предстательной железы. // Медицинская визуализация. - 2012. - N 4. - С.55-64**
 5. Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Бурделова Н.Н., Алферов С.М., Зубарев А.В. Место гистосканирования в алгоритме ультразвукового обследования у пациентов с подозрением на рак предстательной железы // Материалы конгресса российской ассоциации радиологов – М., 2012 Вестник РАР 2012
 6. Зубарев А.В., Алферов С.М., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Бурделова Н.Н., Пономаренко И.А. Первые результаты применения технологии гистосканирования и соноэластографии в динамическом наблюдении пациентов после проведения гормональной и лучевой терапии // Материалы VII Конгресса Российского общества онкоурологов. М., 2012 - Сборник тезисов. – С. 52
 7. Fedorova A., Burdelova N., Emelyanova E., Churkina S., Ponomarenko I., Alferov S., Zubarev A. First experience of combining use of histoscanning and sonoelastography in prostate cancer. // ESR. – 2012. – P.2609
 8. Зубарев А.В., Алферов С.М., Фёдорова А.А., Емельянова Е.Ю., Бурделова Н.Н., Пономаренко И.А. Первые результаты применения технологии гистосканирования и соноэластографии в динамическом наблюдении пациентов после проведения гормональной и лучевой терапии // Материалы VII Конгресса Российского общества онкоурологов. – М., 2012 - Сборник тезисов. – С.52
 9. Burdelova N., Emelyanova E., Sazonova N., Zubarev A., Alferov S., Ponomarenko I. Localization of cancer in prostate gland using innovative ultrasound method – Histoscanning. // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2013.- Vol. 39. - Issue 5.- Supplement, Page S65
 10. **Зубарев А.В., Бояринцев В.В., Фёдорова А.А., Сальникова С.В., Павловичев А.А., Лопырев А.И., Емельянова Е.Ю. Навигационная биопсия предстательной железы с использованием технологии гистосканирования. // Медицинская визуализация. - 2014 (5). - С. 53-64**
 11. **Зубарев А.В., Бояринцев В.В., Фёдорова А.А., Сальникова С.В., Бурделова Н.Н., Емельянова Е.Ю., Павловичев А.А. Инновационная ультразвуковая технология – гистосканирование для поиска рака простаты. // Кремлевская медицина клинический вестник. – 2016. - С. 20-2**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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