

Влияние количества биоптатов, взятых при таргетной биопсии предстательной железы, на вероятность положительного результата у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы

А. В. Зырянов¹, Г. А. Гулин^{2, 3}, Н. А. Рубцова⁴, В. О. Магер³, А. Е. Путинцев², С. Г. Кузнецова¹, Д. Д. Кузнецова⁵

¹ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

² ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье»; Россия, 620144 Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113;

³ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; Россия, 620036 Екатеринбург, ул. Соболева, 29;

⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина»;

Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

Контакты: Георгий Андреевич Гулин gulin.george@gmail.com

Введение. Таргетная биопсия предлагается в алгоритме диагностики рака предстательной железы как метод выбора, однако роль и возможности данной методики до настоящего времени остаются не полностью изученными.

Цель исследования — определить минимально необходимое количество сэмплов таргетной биопсии у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов магнитно-резонансной томографии и таргетной биопсии у 156 пациентов с подозрением на рак предстательной железы.

Результаты и заключение. Найдена статистически значимая зависимость положительного результата гистологического исследования у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы от количества биопсийных сэмплов. Отмечена потенциальная вероятность ложноотрицательного результата гистологического исследования при недостаточном количестве биопсийных сэмплов. Данные, полученные в работе, соответствуют результатам исследований, опубликованных в литературе. Увеличение количества биопсийных столбиков в очаге интереса достоверно снижает вероятность получения ложноотрицательных результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, прицельная биопсия, таргетная биопсия, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Зырянов А. В., Гулин Г. А., Рубцова Н. А. и др. Влияние количества биоптатов, взятых при таргетной биопсии предстательной железы, на вероятность положительного результата у пациентов с клинически значимым раком предстательной железы. Онкоурология 2020;16(3):62–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-62-69



Influence of biopsy cores number performed with targeted prostate biopsy on the likelihood of a positive result in patients with clinically significant prostate cancer

A. V. Zyryanov¹, G. A. Gulin^{2, 3}, N. A. Rubtsova⁴, V. O. Mager³, A. E. Putintsev², S. G. Kuznetsova¹, D. D. Kuznetsova⁵

¹Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1; 185 Volgogradskaya St., Ekaterinburg 620102, Russia;

²European Medical Center UGMK-Health; 113 Sheynkmana St., Ekaterinburg 620144, Russia;

³Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva St., Ekaterinburg 620036, Russia;

⁴P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Ekaterinburg 620002, Russia

Background. Targeted biopsy is proposed as a method of choice in the algorithm of prostate cancer diagnosis, but not all the features of method has been evaluated.

Objective: determine the rational number of targeted biopsy samples in patients with clinically significant prostate cancer.

Materials and methods. The magnetic resonance imaging and fusion biopsy data of 156 patients with suspected prostate cancer were retrospectively evaluated.

Results and conclusion. In the study statistically significant dependence of the positive histological results in patients with clinically significant prostate cancer from the number of biopsy samples was found. The potential probability of a false negative histological examination with an insufficient number of biopsy samples was noted. These results confirm the latest published data of potential targeted biopsy false in true positive patients after multiparametric magnetic resonance imaging. An increase in the number of biopsy samples in the target lesion reduces the likelihood of false-negative results. The main causes of such discrepancy are some technical laxity and the heterogeneous histological structure of prostate cancer. Increase the number of biopsy cores can reduce the likelihood of false-negative results.

Key words: prostate cancer, targeted biopsy, multiparametric magnetic resonance imaging

For citation: Zyryanov A.V., Gulin G.A., Rubtsova N.A. et al. Influence of biopsy cores number performed with targeted prostate biopsy on the likelihood of a positive result in patients with clinically significant prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):62–9. (In Russ.).

Введение

В настоящее время системная биопсия (СБ) под трансректальным ультразвуковым (ТРУЗ) контролем остается стандартным методом первичной диагностики рака предстательной железы (РПЖ) у пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена (ПСА) или изменениями при пальцевом ректальном исследовании [1]. Однако информативность теста ПСА в скрининге РПЖ характеризуется низкой специфичностью и в ряде случаев приводит к увеличению числа неоправданных биопсий и выявлению клинически незначимого рака. Невысокая информативность ТРУЗ-исследования в диагностике очагов РПЖ, по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ), ограничивает возможности СБ с использованием ТРУЗ-навигации [2]. При ТРУЗ-исследовании опухолевые очаги, определяемые по данным МРТ, могут быть изоэхогенными [3], т.е. не доступными прямой визуализации, и биопсия железы проводится в соответствии с заранее выбранным шаблоном, что обуславливает недостатки СБ в выявлении РПЖ в виде ее низкой чувствительности или некорректной оценки суммы баллов по шкале Глисона [4]. В многочисленных исследованиях, опубликованных за последние 3 года, продемонстрированы преимущества мультипараметрической МРТ (мпМРТ) и таргетной биопсии (ТБ), выполненной по ее результатам [5–7]. Мультипараметрическая МРТ имеет высокую чувствительность в выявлении РПЖ, и ряд авторов в случае отрицательного результата мпМРТ аргументированно утверждают о возможности отказа от СБ у пациентов группы низкого риска в пользу динамического наблюдения [2, 4, 8]. Европейская ассоциация урологов (EAU) впервые в 2019 г. рекомендовала использование мпМРТ перед выполнением биопсии, особенно у пациентов, имеющих в анамнезе отрицательный результат СБ. Однако ограниченная доступность МРТ, вариабельность интерпретации полученных данных [9], даже с учетом использования разработанной системы PI-RADS, и отсутствие единой методологии при планировании и выполнении ТБ

не позволяют оценить преимущества данного подхода по сравнению с общепринятым алгоритмом диагностики РПЖ.

Среди специалистов, занимающихся комбинированной биопсией предстательной железы, нет единого мнения о выборе методологических подходов к проведению процедуры. На сегодняшний день большинство склоняются к необходимости выполнения ТБ в сочетании с СБ [2, 4]. Нередко используют варианты проведения ТБ из трансперинеального или трансректального доступа с применением fusion-навигации в сочетании с СБ под ТРУЗ-контролем. В метаанализе F.N. Drost убедительно продемонстрировано наличие группы пациентов с истинноположительными данными мпМРТ и ложноотрицательными данными ТБ, выполненной по ее результатам [10]. Причиной этого могут быть 2 фактора: 1) неточность совмещения данных мпМРТ и ультразвукового исследования; 2) биологическая неоднородность РПЖ [11], при которой участок опухоли с большой суммой баллов по шкале Глисона может находиться близко с неизменной тканью предстательной железы. Для снижения значимости указанных факторов ряд исследователей предлагают выполнять насыщение или сатурацию биопсийных столбиков, подразумевающее увеличение количества вколов в зону интереса [7, 10].

С учетом неоднородности используемых методологических аспектов в проведении ТБ предстательной железы и частоты ошибок, снижающих информативность метода, было проведено исследование, целью которого явилась оптимизация алгоритмов диагностики РПЖ, а именно определение рационального или минимально необходимого количества биоптатов для снижения вероятности ложноотрицательного результата.

В рамках научной работы проанализированы результаты исследований с включением пациентов, которым в период 2017–2019 гг. по данным мпМРТ выполнялась трансперинеальная ТБ в комбинации с СБ.

Цель исследования — определить минимально необходимое количество сэмплов таргетной биопсии у пациентов с клинически значимым РПЖ (кзРПЖ).

Материалы и методы

Работа выполнена на базе Свердловского областного онкологического диспансера, Свердловской областной клинической больницы № 1 и Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье». В исследование включены данные 156 пациентов в возрасте 44–75 лет (средний возраст 63 года) с клиническим подозрением на РПЖ. У всех пациентов отмечено повышение уровня ПСА (минимальное значение 5,00 нг/мл), у 29 (18,6 %) больных выявлены изменения при пальцевом ректальном исследовании. У 19 (12,2 %) пациентов в анамнезе имелась ранее проведенная СБ в сроке от 6 до 12 мес с отрицательным результатом по данным гистологического исследования и дальнейшим ростом уровня ПСА. Всем пациентам выполнена мпМРТ с последующей одномоментной трансперинеальной ТБ и СБ (комбинированной биопсией) в случае категорий 3–5 изменений в соответствии с системой PI-RADS либо только трансперинеальной СБ при наличии клинических показаний с учетом категорий 1–2 изменений по системе PI-RADS. Критериями исключения стали признаки Т4 опухоли по данным МРТ, протезы тазобедренного сустава, другие онкологические заболевания в анамнезе, разница во времени между проведенной МРТ и выполненной биопсией более чем 4 нед.

Мультипараметрическую МРТ выполняли на томографе Siemens Skyra 3T (Германия) в соответствии с регламентом по сбору данных PI-RADS [12] версии v2 на момент исследования с 20-элементной катушкой

для абдоминальных исследований (T2WTR 4200, TE 102, матрица 384 × 384, толщина среза 3 мм, интервал между срезами 0 мм, поле обзора 200 мм; диффузионно-взвешенные изображения со значениями b-фактора 50, 500 и 1000 с/мм², T1W GRE с динамическим болюсным контрастным усилением, контрастное вещество Гадовист 7,5, скорость инъекции 2 мл/с). Интерпретацию данных выполняли 2 независимых врача-рентгенолога в соответствии с рекомендациями комитета PI-RADS. Все расхождения по интерпретации, при их наличии, были проанализированы с дальнейшим формированием единого коллегиального заключения. Участки категорий 3–5 по системе PI-RADS v2 были размечены в T2W-последовательности для дальнейшей ТБ. Данные мпМРТ экспортировали в специализированную систему для совмещенной (fusion) МРТ/ультразвуковой трансперинеальной биопсии предстательной железы Medcom BiopSee (Германия). Биопсию выполнял врач-уролог в 2 этапа: СБ из 10–12 точек в соответствии со стандартным шаблоном и ТБ размеченных очагов (2–6 точек биопсий в зоне интереса). Вся процедура занимала 15–25 мин и выполнялась под наркозом. В случае категорий 1–2 изменений по системе PI-RADS v2 проводили только трансперинеальную СБ из 12–14 точек. Общее количество точек составило 12–22. Все очаги как ТБ, так и СБ были пронумерованы и внесены в диагностический протокол биопсии, в соответствии с которым при ретроспективном анализе данных имеется возможность получить информацию, из какого сегмента предстательной железы взят биоптат (рис. 1).

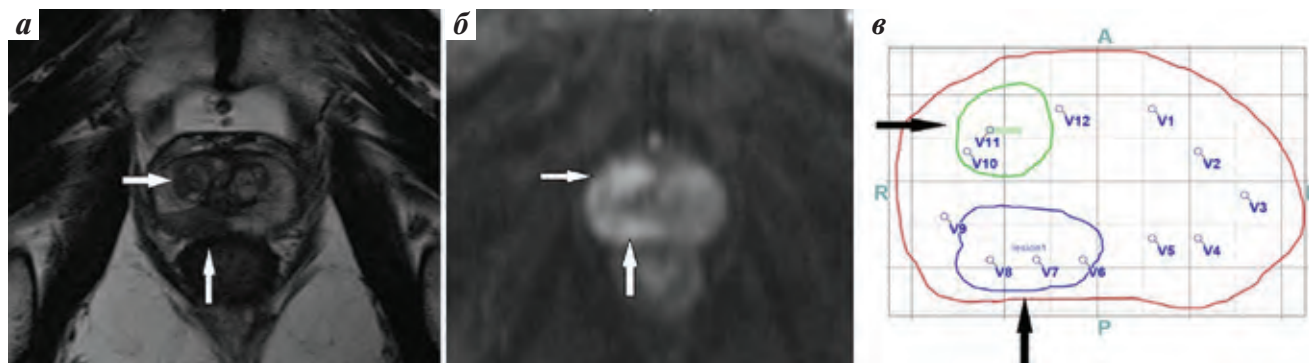


Рис. 1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография предстательной железы у пациента 63 лет с верифицированным клинически значимым раком предстательной железы: а – T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости на уровне средней трети предстательной железы; б – диффузионно-взвешенное изображение в аксиальной плоскости на идентичном уровне; в – навигационная карта одномоментной системной и таргетной биопсии. Вертикальными стрелками обозначены очаг категории 5 по системе PI-RADS v2 и соответствующая зона прицельной биопсии, горизонтальными стрелками – очаг категории 5 в транзитной зоне справа. Результаты гистологического исследования: участки биопсии V6–9 – аденокарцинома категории 4 по ISUP (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 4), длина опухолевого столбика от 25 % (V6) до 70–90 % (V7–9); участки биопсии V1–5 и V10–12 – фрагменты фиброзной и мышечной ткани с гиперплазированными железами. По данным гистологического исследования после радикальной простатэктомии определяется опухолевый узел в периферической зоне справа с прорастанием псевдокапсулы предстательной железы категорий 4 по ISUP (сумма баллов по шкале Глисона 4 + 4). Опухолевого роста в транзитной зоне не отмечено

Fig. 1. Multiparametric magnetic resonance images of the prostate in a 63-year-old patient with verified clinically significant prostate cancer: a – axial T2-weighted image at the level of the middle third of the prostate; б – axial diffusion-weighted image at the same level; в – navigation map for simultaneous systematic and targeted biopsy. Vertical arrows indicate the PI-RADS v2 category 5 focus and the area of targeted biopsy; horizontal arrows indicate the category 5 focus in the transient zone on the right. Results of histological examination: V6–9 biopsy sites – ISUP grade 4 adenocarcinoma (Gleason score 4 + 4), the length of the tumor column from 25 % (V6) to 70–90 % (V7–9); V1–5 and V10–12 biopsy sites – fragments of fibrous and muscle tissue with hyperplastic glands. Histological examination after radical prostatectomy demonstrated a tumor node in the peripheral area on the right with prostate pseudocapsule invasion (ISUP grade 4; Gleason score 4 + 4). No tumor growth in the transient area was detected

При сопоставлении данных МРТ, диагностического протокола и полученных результатов гистологического исследования выполняли анализ положительных и отрицательных результатов каждого биоптата.

Гистологическую оценку полученного материала выполняли в соответствии с рекомендациями Международного комитета патогистологов, специализирующихся в области урогенитальной патологии (ISUP). По данным консенсуса от 2018 г. клинически незначимым РПЖ были расценены результаты с категорией 1 по ISUP при количестве положительных биоптатов не более 3 и длине опухолевого столбика до 50 %; клинически значимыми были расценены все опухоли с категорией 2 и выше по ISUP, либо с категорией 1 по ISUP, но с количеством положительных биоптатов 4 и более, либо длиной опухолевого столбика более 50 % в одном из биоптатов [13].

Пациентам с категориями 1–2 изменений по PI-RADS v2 выполнена СБ ввиду сохраняющегося подозрения на РПЖ. В исследование включены только пациенты, подвергнутые трансперинеальной СБ, для обеспечения корректности сравнения идентичного доступа, что и при комбинированной биопсии. Также у этих пациентов доступна карта выполнения биопсий, что обеспечило наиболее точное ретроспективное сравнение локализации положительных участков с данными мпМРТ.

Пациентам с верифицированным кзРПЖ проведена радикальная простатэктомия с сопоставлением результатов с данными комбинированной биопсии или брахитерапия. Пациенты с отрицательными данными гистологического исследования проходили динамическое наблюдение в срок 18–40 мес.

Результаты

По данным мпМРТ категории 1–2 изменений по системе PI-RADS v2 выявлены у 36 (23,1 %) из 156 пациентов, категория 3 – у 49 (31,4 %), категория 4 – у 27 (17,3 %), категория 5 – у 44 (28,2 %). Объем очагов, подозрительных на РПЖ (категории 3–5 по PI-RADS v2), находился в промежутке от 0,5 до 4 мл (медиана 1,4 мл).

Среди 120 пациентов с положительными результатами мпМРТ (с итоговыми категориями 3–5 по PI-RADS v2) кзРПЖ выявлен у 74 пациентов (рис. 2).

Среди 36 пациентов с изменениями категорий 1–2 по PI-RADS v2 кзРПЖ был верифицирован у 5 больных. При ретроспективном анализе данных МРТ с учетом полученных гистологических заключений о наличии кзРПЖ категория PI-RADS v2 не была изменена на более высокую.

Среди 74 пациентов с диагностированным кзРПЖ по данным ТБ число опухолевых зон колебалось от 1 до 3. Всего диагностировано и размечено 112 очагов, расцененных как опухоль: у 49 пациентов – по 1 таргетному очагу, у 12 – по 2 очага и у 13 – по 3 очага.

Число биоптатов при ТБ на зоне интереса варьировало от 2 до 6 (при среднем значении 4,21) и определялось врачом-урологом индивидуально для каждого пациента в зависимости от размера очага. При этом среднее число положительных биоптатов составило 2,71.

Таргетная биопсия из 2 точек выполнена в 10 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 1,30; чувствительность ТБ в этой группе – 65,0 %.

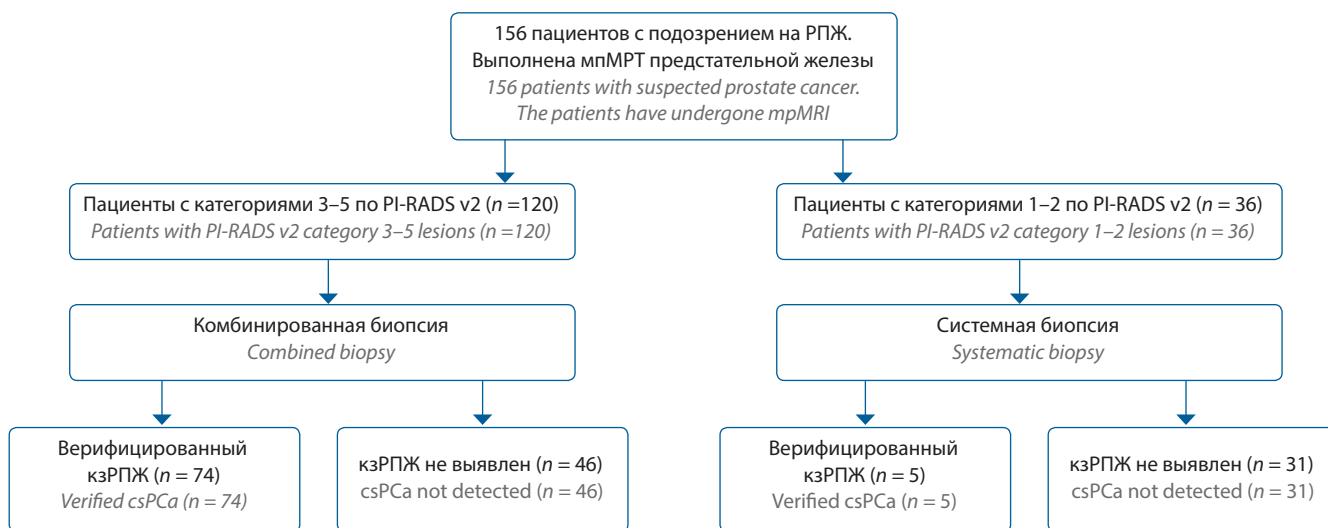


Рис. 2. Число пациентов, включенных в исследование. Результаты мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и гистологического исследования. РПЖ – рак предстательной железы; кзРПЖ – клинически значимый РПЖ

Fig. 2. Number of patients included into the study. Results of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) and histological examination. PCa – prostate cancer; csPCa – clinically significant PCa

Таргетная биопсия из 3 точек выполнена в 28 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 2,07; чувствительность ТБ в этой группе — 68,9 %.

Таргетная биопсия из 4 точек выполнена в 37 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 2,86; чувствительность ТБ в этой группе — 71,5 %.

Таргетная биопсия из 5 точек выполнена в 27 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 3,64; чувствительность ТБ в этой группе — 72,8 %.

Таргетная биопсия из 6 точек выполнена в 9 очагах, среднее количество положительных биоптатов составило 4,33; чувствительность ТБ в этой группе — 72,2 %.

Радикальная простатэктомия проведена 70 из 79 пациентов с верифицированным РПЖ. При сопоставлении результатов постбиопсийного и постоперационного гистологического исследования у 64 (91,4 %) больных категория ISUP не претерпела изменений. У 5 (7,1 %) пациентов категория ISUP была повышена, но не более чем на 1 балл. У 1 (1,4 %) пациента отмечено снижение категории 3 ISUP до 2.

У 7 пациентов выполнена брахитерапия (суммарная очаговая доза 72–74 Гр), 2 больным 74 и 75 лет проведена лекарственная терапия (аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона).

В группе пациентов с отрицательными результатами биопсии выбрана тактика динамического наблюдения, которое проводили в срок 18–40 мес. У 74 из 77 больных отмечено снижение или отсутствие роста уровня ПСА после выполненного противовоспалительного лечения, что было расценено как отсутствие опухолевого процесса на момент проведения мпМРТ. В 11 случаях выполнена контрольная мпМРТ органов малого таза в срок 20–26 мес; отсутствие динамики по данным МРТ установлено у 9 пациентов. В 2 случаях отмечена полная резорбция ранее выявленных очагов, которым были присвоены категории 3 и 4 (по PI-RADS v2), что было расценено как нивелирование воспалительных изменений на фоне антибиотикотерапии. У 3 из 77 пациентов в связи с персистирующим ростом уровня ПСА выполнена контрольная мпМРТ с последующей комбинированной биопсией. У 2 больных (через 22 и 26 мес после первичной биопсии) результаты гистологического исследования были отрицательными. У 1 (0,6 %) пациента через 29 мес после первичной биопсии выявлен новый очаг категории 5 изменений по PI-RADS v2, в дальнейшем верифицированный по результатам ТБ. Полученные данные также с высокой долей вероятности могут свидетельствовать об истинноотрицательных результатах ранее проведенной первичной мпМРТ.

Обсуждение

Полученные данные имеют важное практическое значение, так как не существует единого регламента по выполнению ТБ. Число биоптатов, взятых специализированными центрами в 1 очаге, колеблется от 2 до 8 [14].

В многочисленных исследованиях при сравнении чувствительности мпМРТ, ТБ с данными гистологического исследования после сатурационной биопсии или радикальной простатэктомии продемонстрирована более низкая чувствительность ТБ по сравнению с результатами мпМРТ.

В систематическом обзоре и метаанализе библиотеки Кокрейна, посвященном сравнению ТБ и СБ [10], выделена группа пациентов с положительными результатами МРТ и ложноотрицательными результатами ТБ из указанных очагов. По данным обзора, в гипотетической когорте из 1000 пациентов с распространенностью кзРПЖ 30 % у 688 пациентов будут изменения категорий 3–5 по PI-RADS v2, из них у 444 пациентов результаты ТБ будут отрицательными, причем у 388 — истинноотрицательными и у 56 — ложноотрицательными.

В исследовании MRI-FIRST описаны данные 5 пациентов с отрицательными результатами ТБ, у которых при СБ был диагностирован кзРПЖ высокой категории (4 и 5) по системе PI-RADS v2 по данным мпМРТ [4, 6]. Авторы подчеркивают, что вопросы точности выполнения ТБ недостаточно освещены в мировой литературе в настоящее время. Выбранное в работе число сэмплов ТБ 3, вероятно, является главной причиной неточности результатов и не оптимально, а увеличение их количества может улучшить результаты ТБ.

По данным J. Radtke и соавт., при мпМРТ выявлено 110 из 120 опухолевых очагов (чувствительность 92 %), в то время как при ТБ кзРПЖ был обнаружен только в 96 из 110 случаев, корректно обнаруженных при мпМРТ, анализ данных проведен в сравнении с результатами радикальной простатэктомии [8]. Причинами более низкой точности ТБ называются недостаточное количество биоптатов в зоне интереса (среднее количество 2) и возможные технические ошибки при выполнении самой процедуры.

В исследовании N.L. Hansen и соавт. среднее количество выполненных биопсий в таргетном очаге составило 4, более высокая информативность свидетельствует о большей уместности данного подхода, о чем прямо заявляют авторы [14].

При анализе собственных данных было выделено 5 групп пациентов в зависимости от количества таргетных очагов в зоне биопсии. Количество положительных результатов в каждой вычислено в процентном отношении. Точность ТБ в 1-й группе пациентов (2-точковая биопсия) составила 60 %, во 2-й группе (3-точковая биопсия) — 69 %, в 3-й группе (4-точковая биопсия) — 72 %, в 4-й группе (5-точковая биопсия) — 73 %, в 5-й группе (6-точковая биопсия) — 72 %. Полученные данные в графическом виде отображены на рис. 3. Результаты позволяют предположить, что при достижении определенного количества сэмплов (в нашем исследовании от 4 до 6) дальнейшего повышения точности возможно не произойдет.

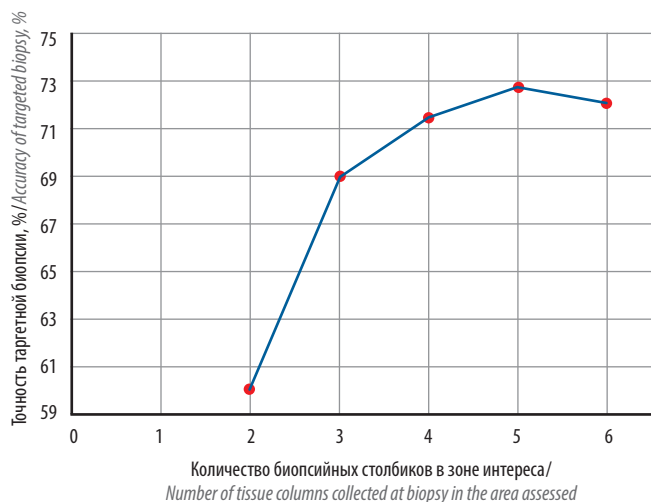


Рис. 3. Зависимость точности таргетной биопсии от количества биопсийных столбиков в зоне интереса

Fig. 3. Association between the accuracy of targeted biopsy and the number of tissue columns collected at biopsy in the area assessed

Распределение полученных результатов существенно отличается от нормального распределения (проверка с помощью метода Колмогорова–Смирнова). Статистическая проверка значимости различий между группами выполнена с помощью критерия Краскала–Уоллиса с последующими множественными сравнениями в пакете Statistica 10, StatSoft, Inc. В качестве мер положения были выбраны медианы.

Значение χ^2 равно 36,98 ($p < 0,00001$), что свидетельствует о существенном влиянии числа биопсийных столбиков на количество положительных результатов. Не отмечено статистически значимой разницы между 1-й и 2-й группами пациентов, а также между 2-й и 3-й.

Результаты статистической значимости градаций между группами пациентов с различным количеством биопсийных сэмплов
Significance of differences between groups of patients with different numbers of biopsy samples

Параметр Parameter	1-я группа (2 точки) 1 st group (2 points)	2-я группа (3 точки) 2 nd group (3 points)	3-я группа (4 точки) 3 rd group (4 points)	4-я группа (5 точек) 4 th group (5 points)	5-я группа (6 точек) 5 th group (6 points)	<i>p</i>
Число положительных столбиков биопсии (среднее значение), Me (LQ–UQ) Number of positive biopsy samples (mean), Me (LQ–UQ)	1 (1–2)	2 (1–3)	3 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–5)	$p_{1-2} = 0,899$ $p_{1-3} = \mathbf{0,0054}$ $p_{1-4} = \mathbf{0,000011}$ $p_{1-5} = \mathbf{0,000024}$ $p_{2-3} = 0,110$ $p_{2-4} = \mathbf{0,000050}$ $p_{2-5} = \mathbf{0,000394}$ $p_{3-4} = 0,195$ $p_{3-5} = 0,115$ $p_{4-5} = 0,100$

Примечание. Статистически значимые различия между группами выделены жирным шрифтом.

Note. Significant differences between the groups are shown in bold.

Однако наблюдается существенная разница при сравнении 1-й группы пациентов с любой из 3–5-й групп, а также при сравнении 2-й группы с 4-й или 5-й. Статистически значимых различий между 3-й, 4-й и 5-й группами не отмечено (см. таблицу). Последнее также дает возможность предположить, что при дальнейшем увеличении количества сэмплов биопсии существенного повышения информативности методики не произойдет.

В исследовании S.S. Yadav и соавт. [11] детально описали феномен внутриопухолевой неоднородности, при которой в пределах одного опухолевого очага определяются клетки различных генетических и фенотипических характеристик, что потенциально осложняет диагностику опухолевого процесса. Для снижения значимости данного фактора необходимо увеличивать количество точек биопсии в зоне интереса.

По данным многочисленных исследований только 70–80 % изменений категории 5 по системе PI-RADS v2 и 40–60 % изменений категории 4 являются кзРПЖ [5–10]. Все остальные участки изменений соответствуют различным формам воспалительных процессов, а в ряде случаев – нормальной неизменной ткани предстательной железы [6]. С учетом такой относительно низкой специфичности результатов мпМРТ крайне важным является понимание того, что сама методика ТБ имеет возможно минимальное количество ошибок и не компрометирует данные мпМРТ.

В нашем исследовании, вероятно, в связи с ограниченным объемом выборки не верифицированы пациенты с истинноположительными результатами мпМРТ и отрицательными данными ТБ. Безусловная потенциальная вероятность наличия таких пациентов [10] диктует необходимость выбора наиболее прецизионного выполнения всех этапов ТБ, как мпМРТ, так и непосредственно биопсии.

Заключение

Увеличение количества сэмплов биопсии с 2 или 3 до 4 статистически значимо повышает вероятность положительного результата у пациентов с кЗРПЖ

ввиду снижения вероятности технической погрешности при выполнении прицельной биопсии, а также снижения влияния фактора биологической внутри-опухолевой неоднородности РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Рак предстательной железы. Доступно по: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. [Clinical guideline. Ministry of Health of the Russian Federation. Prostate cancer. Available at: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf. (In Russ.)].
2. Padhani A.R., Barents J., Villeirs G. et al. PI-RADS Steering Committee: The PI-RADS Multiparametric MRI and MRI-directed Biopsy Pathway. *Radiology* 2019;292(2):464–74. DOI: 10.1148/radiol.2019182946.
3. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Ассоциация онкологов России. Российское общество онкоурологов. Российское общество клинической онкологии. Российское общество урологов. М., 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. [Prostate cancer. Clinical Recommendations. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Oncourologists. Russian Society of Clinical Oncology. Russian Society of Urology. Moscow, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf. (In Russ.)].
4. Prostate Cancer. Recommendations European Society of Urology, 2020. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
5. Kasivisvanathan V., Stabile A., Neves J.B. et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy versus systematic biopsy in the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(3):284–303. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.043.
6. Rouvière O., Puech P., Renard-Penna R. et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2019;20(1):100–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30569–2.
7. Venderink W., van Luijckelaar A., Bomers J.G.R. et al. Results of targeted biopsy in men with magnetic resonance imaging lesions classified equivocal, likely or highly likely to be clinically significant prostate cancer. *Eur Urology* 2018;73(3):353–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.021.
8. Radtke J.P., Wiesenfarth M., Kesch C. et al. Combined clinical parameters and multiparametric magnetic resonance imaging for advanced risk modeling of prostate cancer – patient-tailored risk stratification can reduce unnecessary biopsies. *Eur Urol* 2017;72(6):888–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.03.039.
9. Rosenkrantz A.B. MRI of the prostate. A practical Approach. 2017 by Thieme Medical Publishers, Inc.
10. Drost F.J.H., Osses D., Nieboer D. et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020;77(1):78–94. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.023.
11. Yadav S.S., Stockert J.A., Hackert V. et al. Intratumor heterogeneity in prostate cancer. *Urol Oncol Sem Orig Investig* 2018;36(8):349–60. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.05.008.
12. Prostate Imaging Reporting & Data System (PI-RADS) 2019 v2.1 (full text document). American College of Radiology. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/PI-RADS>.
13. Matoso A., Epstein J.I. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology* 2019;74(1):135–45. DOI: 10.1111/his.13712.
14. Hansen N.L., Barrett T., Koo B. et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7–10 prostate cancer in repeat biopsy setting. *BJU Int* 2017;119(5):724–30. DOI: 10.1111/bju.13619.

Вклад авторов

А.В. Зырянов, Н.А. Рубцова: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи;
 Г.А. Гулин: сбор и аналитическая обработка данных, написание текста рукописи;
 В.О. Магер, А.Е. Путинцев: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи;
 С.Г. Кузнецова: сбор и аналитическая обработка данных;
 Д.Д. Кузнецова: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

A.V. Zyryanov, N.A. Rubtsova: study design development, reviewing of publications of the article's theme;
 G.A. Gulin: data collection and analysis, article writing;
 V.O. Mager, A.E. Putintsev: data collection, reviewing of publications of the article's theme;
 S.G. Kuznetsova: data collection and analysis;
 D.D. Kuznetsova: statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Зырянов / A.V. Zyryanov: <https://orcid.org/0000-0001-8105-7233>
 Г.А. Гулин / G.A. Gulin: <https://orcid.org/0000-0001-9889-2593>
 Н.А. Рубцова / N.A. Rubtsova: <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>
 А.Е. Путинцев / A.E. Putintsev: <https://orcid.org/0000-0001-9297-5339>
 С.Г. Кузнецова / S.G. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0002-2212-435X>
 Д.Д. Кузнецова / D.D. Kuznetsova: <https://orcid.org/0000-0003-3957-5330>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Sverdlovsk Region Clinical Hospital No 1.
All patients gave written informed consent to participate in the study.