

Медицински университет - София
Медицински факултет - София
Университетска болница - „Александровска“
Катедра по урология

Д-р Николай Радославов Миринчев

АВТОРЕФЕРАТ

Биопсия на простатата, съвременни методи и предизвикателства
на дисертационен труд
за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

Научни ръководители:

Проф.д-р М.Георгиев, дм

Проф.д-р Кр.Янев, дм

София 2021 г.

Дисертационния труд е написан на 113 страници и съдържа 32 таблици и 43 фигури оформени в 8 глави и списък на използваната литература от 109 заглавия, от които 26 на кирилица и 83 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и насочен за публична защита пред научно жури по Урология на предварително обсъждане на Катедра по Урология при Медицински факултет, Медицински университет – София.

Дисертантът работи като началник на урологично отделение към УМБАЛ Бургас АД.

Публичната защита на дисертационния труд пред Научното жури, ще се състои на 11 март 2022 г.

Материалите по защитата на дисертацията и рецензиите и становищата са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

**Медицински университет - София
Медицински факултет - София
Университетска болница - „Александровска“
Катедра по урология**

Д-р Николай Радославов Миринчев

АВТОРЕФЕРАТ

**Биопсия на простатата, съвременни методи и предизвикателства
на дисертационен труд
за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“**

Научни ръководители:

Проф. д-р М. Георгиев дм

Проф. д-р Кр. Янев дм

Научно жури:

Проф. д-р Димитър Динков Младенов, дмн

Проф. д-р Димитър Григоров Шишков, дм

Проф. д-р Николай Христов Колев, дм

Проф. д-р Светослав Димитров Николов, дм

Доц. д-р Тошо Йорданов Ганев, дм

София 2021 г.

Използвани съкращения:

РСa-/ПК/простатен карцином

ТАБ-тънкоиглена аспирационна биопсия

5-ARIs-5алфа –редуктазни инхибитори

FDA-федерална асоциация по лекарствата

PSA –/ПСА/простатоспецифичен антиген

ДРИ/DRE/-дигитално ректално изследване

ПК-простатен карцином

ДПХ-доброкачествена простатна хипертрофия

ХЕЗ-хипоехогенна зона.

ТРУС/TRUS/-трансректална ултрасонография

ТУРП - трансуретрална резекция на простатата

мрMRI -/МПЯМР/-мултипараметричен ядрено-магнитен резонанс

мрMRI US fusion биопсия/МПЯМРУС/- мултипараметрична ядрено-магнитно резонансна ултразвукова фюжън биопсия

ISUP-Международната асоциация по урологична патология

ЕМА-Европейската агенция по лекарствата

ПИН – Простатна интраепителиална неоплазия

PSA-простатоспецифичен антиген

GS-Глисън скор

ISUP-международна асоциация по урологична патология

PI-RADS-prostate imaging reporting and data system - система за образно докладване и данни от изображението

Съдържание

1. Въведение.....	6
2. Цел и задачи.....	8
2.1. Цел.....	8
2.2. Задачи:.....	8
3. Материали и методи:.....	9
3.1. ТРУС биопсия.....	9
3.2. МрMRI US fusion трансперинеална биопсия.....	19
4. Статистически методи.....	23
4.1. Статистически анализ на проведените ТРУС първични биопсии.....	23
4.2. Статистически анализ на проведените МПЯМР УС фюзън трансперинеална биопсии.....	37
5. Резултати.....	51
5.1. Резултати от ТРУС биопсии на простатата.....	51
5.1.1. Диагностицирани с простатен карцином при първичната ТРУС биопсия.....	51
5.1.2. Биопсирани с открити хипоехогенни лезии.....	52
5.1.3. Разпределение на пациентите при първична ТРУС.....	54
5.1.4. Разпространение на ПК в простатната жлеза.....	57
5.1.5. Усложнения при първичната биопсия.....	59
5.2. Резултати от проведената МПЯМР трансперинеална фюзън биопсия.....	60
6. Обсъждане.....	64
Приноси.....	70
7. Изводи.....	71

1. Въведение.

Ракът на простатата е най-често диагностицираният рак при мъжете, приблизително 1,1 милиона диагностицирани в световен мащаб през 2012 г., което представлява 15% от всички диагностицирани ракови заболявания.

Честотата на откриване при аутопсия на простатния карцином/ ПК/ е приблизително еднаква по целия свят .

Годишно в Европа новооткритите пациенти с карцином на простатата са 417 000.

Годишно в Европа умират 92 300 пациенти от карцином на простатата.

Проучвания показват разпространението на ПК във връзка с възрастта като: под 30 години е 5% и се увеличава с коефициент на вероятност от 1,7 (1,6-1,8) на десетилетие и е 59% (48-71%) на възраст по-голяма от 79 години.

Честотата на диагнозата ПК обаче се различава значително в различните географски области. Най-висока е в Австралия, Нова Зеландия и Северна Америка. В Западна и Северна Европа също има висока заболеваемост , но това се дължи до голяма степен на широката употребата на тест за специфичен антиген на простатата (PSA) и застаряването на населението.

Честотата на заболеваемост е ниска в Източната и Южната частна Централна Азия, докато в Източна и Южна Европа, където беше ниска, показва стабилно увеличение.

Съществуват относително по-малки различия в *процентите на смъртност* в световен мащаб, въпреки че те са *по-високи* сред популации от африкански произход (Карибите-29 на 100 000 и Субсахарска Африка, 19-24 на 100 000), *средни* в САЩ и *много ниски* в Азия (2,9 на 100 000 в Южна-Централна Азия).

Процесът на канцерогенеза на простатата е сложен. Взаимодействието на конституционални, поведенчески и молекулярни фактори и фактори на околната среда на фона на различни процеси, протичащи по време на стареенето, взаимодействат, за да задействат поредица от събития, които в крайна сметка се проявяват чрез диагностицирането на рак на простатата.

Понятието масов скрининг се дефинира като системно изследване на асимптоматични мъже в рискови групи.

Все още няма неопровержими доказателства от 1 ниво, че масовият PSA/ПСА/ скрининг намаля смъртността от простатен карцином.

Дефинитивна диагноза се поставят *след хистопатологично верифициране на аденокарцином* при простатна биопсия, трансуретрална резекция на простатата или простатектомия при ДПХ.

2. Цел и задачи.

2.1. Цел.

Да се анализира и обобщи опыта при прилагането на различни видове биопсии на простатата в рамките на проспективно проучване.

2.2. Задачи:

1. Да се анализира и обобщи опыта с трансректална биопсия на простатната жлеза в рамките на проспективно проучване.
2. Да се определят индикациите за биопсия на простатата от гледна точка на съвременните схващания за рисковите групи за карцином на простата.
3. Да се разгледат съвременните методи на образна диагностика и ролята им за подобряване на специфичността и чувствителността за поставяне на диагнозата рак на простатната жлеза.
4. Да се направи оценка на диагностичните методи и се изведат рисковите фактори за най-често срещаните усложнения след биопсия на простатата.
5. Да се даде алгоритъм за диагностичния процес и индикациите и методите за провеждането на повече от една биопсия на простатата при негативна първична в условията на нарастващи стойности на ПСА.

3. Материали и методи:

3.1. ТРУС биопсия.

От октомври 2016 до ноември 2018 г. в урологично отделение към УМБАЛ-Бургас АД бяха извършени 107 броя първични простатни ТРУС биопсии.

Биопсиите се извършват под ТРУС контрол като пациента е легнал на лявата си страна със свити под 90 градуса крака-латерална декубитална позиция.

Средна възраст на пациентите беше 67 години (52 г.-79 г.).

Като за провеждане на биопсиите беше използван 7,5 MHz трансректален ултразвуков трансдюсер.

Простатния обем се изчисляваше по 3 размера и елипсоидна формула.

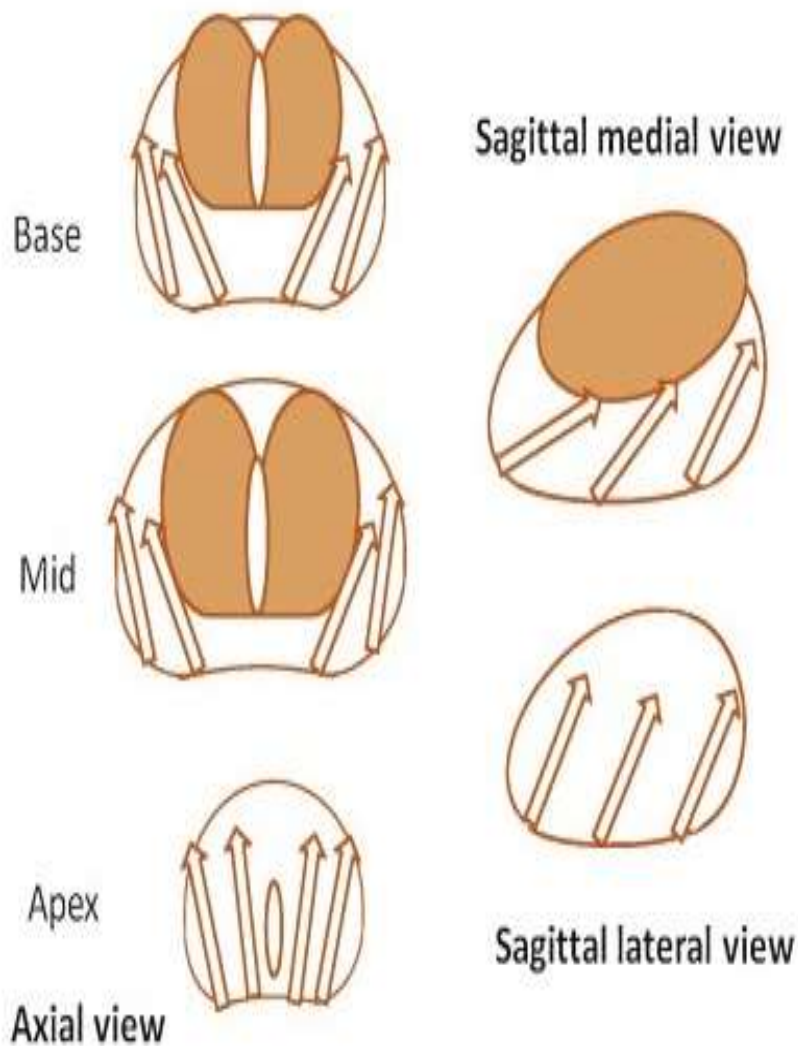
Антибиотична профилактика се провеждаше с 2-ро поколение цефалоспорин.

С индикация за *първична биопсия* бяха 107 бр пациенти.

Необходимостта от провеждането на първична ТРУС биопсия на простатата се основаваше на нивото на PSA и / или подозрително ДРИ. Индикациите за *първична биопсия* при 107 броя пациенти са отразени в Таблица 6.

Таблица 1. Индикациите за *първична биопсия*

	Индикации за първична ТРУС биопсия по групи	Процент от общия брой пациенти
Група 1 8 пациента	позитивно ДРИ(+) ниво на ПСА<4,0	7.51%
Група2 15 пациента	позитивно ДРИ(+) ПСА≥ 4,0	13.9%
Група3 84 пациента	ПСА≥ 4,0 и липса на палпаторна находка при ДРИ (-)	78.59%



Фигура 1 : Начин на вземанне на биопсичен материал при първичната биопсия/от апекса към базата на простатната жлеза/.

- За простатни жлези с обем до 40 мл. се вземаха 8 биопсични проби;
- За простатни жлези с обем по-голям от 40 мл. се вземаха 12 броя биопсични проби;
- Допълнително се вземаха биопсични проби от суспектни места при провеждането на ТРУС на простатата и допълнително се отбелязваха на биопсичния протокол.

Индикации за *повторна/вторична/ биопсия* на простатата са:

- Покачване на PSA с 0.2-0.3 mg/ml за 6 месеца от изходното ниво или високи нива на ПСА;

- Суспектно ДРИ на простатата ;
- Атипични малки ацинарни пролиферации;
- Обширни хай грейд простатни интраепителиални неоплазии/HGPIN/;
- Няколко атипични жлези непосредствено до HGPIN/PINATYP/;
- Интрадуктален карцином като единична находка;
- Позитивен мултипараметричен магнитен резонанс/mpMRI/.

В този времеви период бяха проведени и 23 вторични биопсии от които при 5 пациента mpMRI fusion когнитивни биопсии.

От петте проведени вторични mpMRI fusion когнитивни биопсии при 4 от тях беше открит простатен карцином.

В настоящото проучване са включени само първични биопсии по изложените по-горе критерии при пациенти от Отделението по Урология към УМБАЛ Бургас и МП ЯМР фюзън първични биопсии по материал на Клиниката по Урология към УМБАЛ Александровска, предоставени ми като докторант към Катедрата по Урология на Медицинския Факултет към МУ София.

ТРУС Биопсия.

За провеждането на *107 броя първични ТРУС* простатни биопсии се използваше:

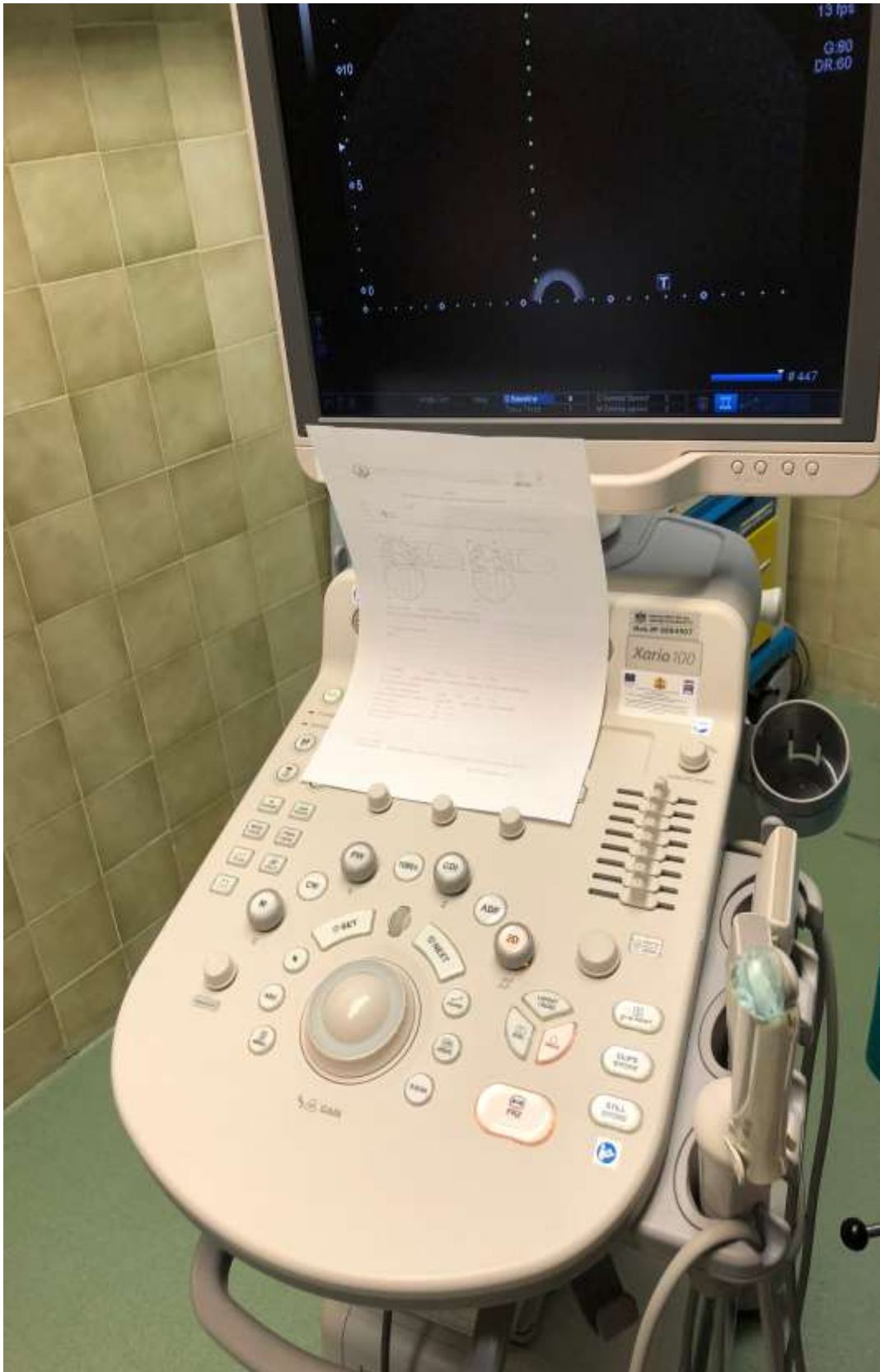
- Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100 със 7,5 MHz /Фигури 9.а., 9.б., 9.в./;
- Трансректален трансдюсер /Фигура 10/.



Фигура 2.а. Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100 със 7,5 MHz



Фигура 2.б. Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100 със 7,5 MHz



Фигура 2.в. Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100 със 7,5 MHz



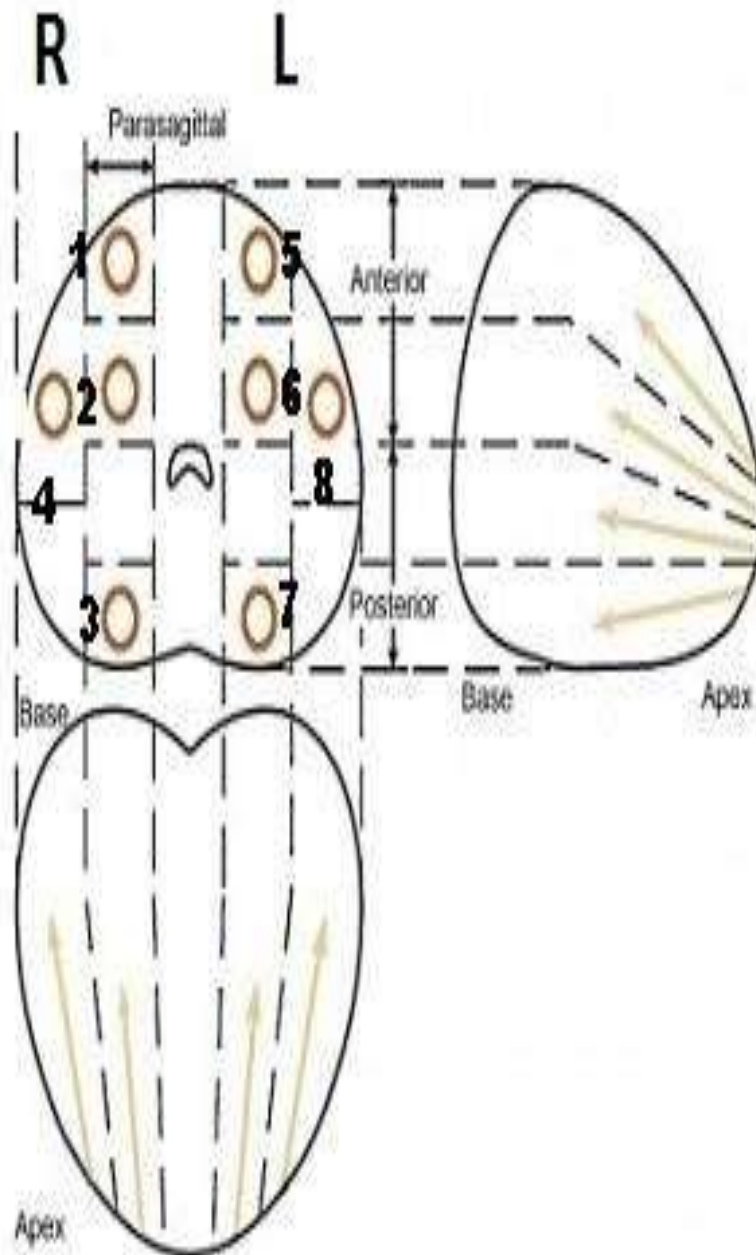
Фигура 2.г. Трансректален трансдюсер

Име:

ИЗ:

PSA:

DRE:

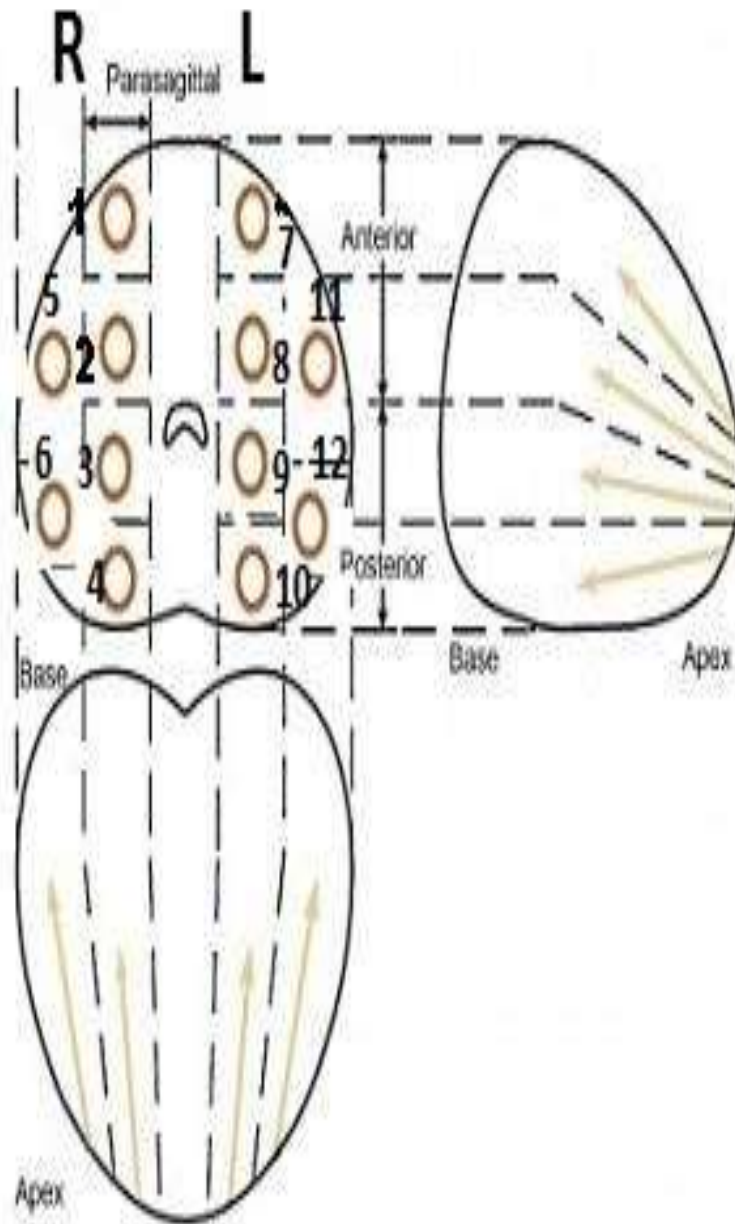
Фигура 3: Биопсичен протокол при простатен обем ≤ 40 мл.

Име:

ИЗ:

PSA:

DRE:



Фигура 4: Биопсичен протокол при простатен обем > 40мл.

За вземане на биопсичните проби се използваше автоматичен биопсичен пистолет DeltaCut, PAJUNK с биопсична игла DeltaCut /Фигура 13/.

Кратка характеристика на автоматичния биопсичен пистолет:

- Лек и удобен за работа.
- Лесно позициониране на канюлата с възможност за заключване - осигурява безопасност при вземане на пробата.
- Визуален контрол за стадия на вземане на биопсията.
- Възможност за задаване големината на пробата (15-22 мм).
- Възможност за вземане на една или последователни биопсии.
- Бързо автоматично затваряне на канюлата при манипулация (невъзможна е загуба на взетия материал).
- Канюлага е с атравматичен връх, лазерно заточване и маркери на 1 см. за работа с ултразвук.



Фигура 5: Биопсичен пистолет DeltaCut, PAJUNK с биопсична игла Delta Cut 18G /1.20/ x 200mm.

3.2. МрMRI US fusion трансперинеална биопсия.

За период от 5 месеца на 2021 г. в клиниката по Урология към Александровска болница е проведена *МрMRI US fusion трансперинеална биопсия* при 71 пациента с находка от *МрMRI* със стойности на PI-RADS от PI-RADS 2 до PI-RADS 5.

Пациентите са на възраст между 53 и 84 години, средно на 64.8 г.

Биопсиите се извършват под ТРУС контрол като пациента е легнал в гинекологичната позиция (положение за литотомия) и със спинална анестезия.

За *МрMRI US fusion трансперинеална биопсия* е използвана системата Koelis Trinity®, която разполага със патентована система за Organ – Based Tracking Fusion и в комбинация с Elastic Fusion, осигурява точност до 2.3 мм. /Фигури 14-16/.



Фигура 6: Система Koelis Trinity®.



Фигура 7: Система Koelis Trinity®. Позиция на пациента.

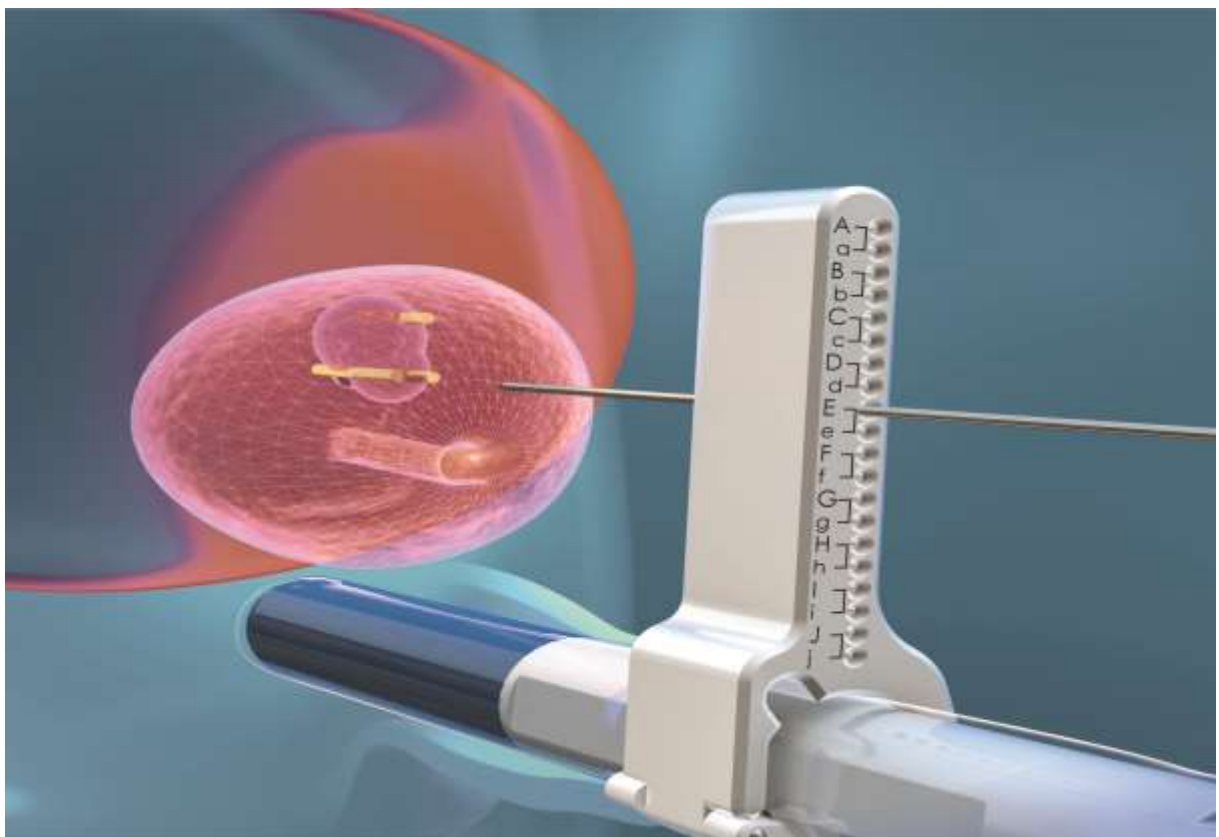


Фигура 8: Система Koelis Trinity®, която разполага със патентована система за Organ – Based Tracking Fusion и в комбинация с Elastic Fusion.

За провеждане на биопсиите се използваше 18 G 20 см. биопсична игла и биопсичен пистолет MAGNUM/BARD/.



Фигура 9 : Биопсичен пистолет MAGNUM/BARD.



Фигура 10: Elastic Fusion образ система Koelis Trinity.

На Фигура 11 и Фигура 12 е представен Ректален трансдюсер от системата Koelis Trinity и фиксатор за трансректалния трансдюсер.



Фигура 11: Ректален трансдюсер от системата Koelis Trinity и фиксатор за трансректалния трансдюсер.



Фигура 12: Ректален трансдюсер от системата Koelis Trinity и фиксатор за трансректалния трансдюсер.

4. Статистически методи.

4.1. Статистически анализ на проведените ТРУС първични биопсии

След провеждането на 107 ТРУС първични биопсии на простатата данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

4. *Дисперсионен анализ Фишер и тест χ^2* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

5. *Тестове Breslow и Tarone-Ware* за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

Резултатите от приложените дескриптивни анализи са:

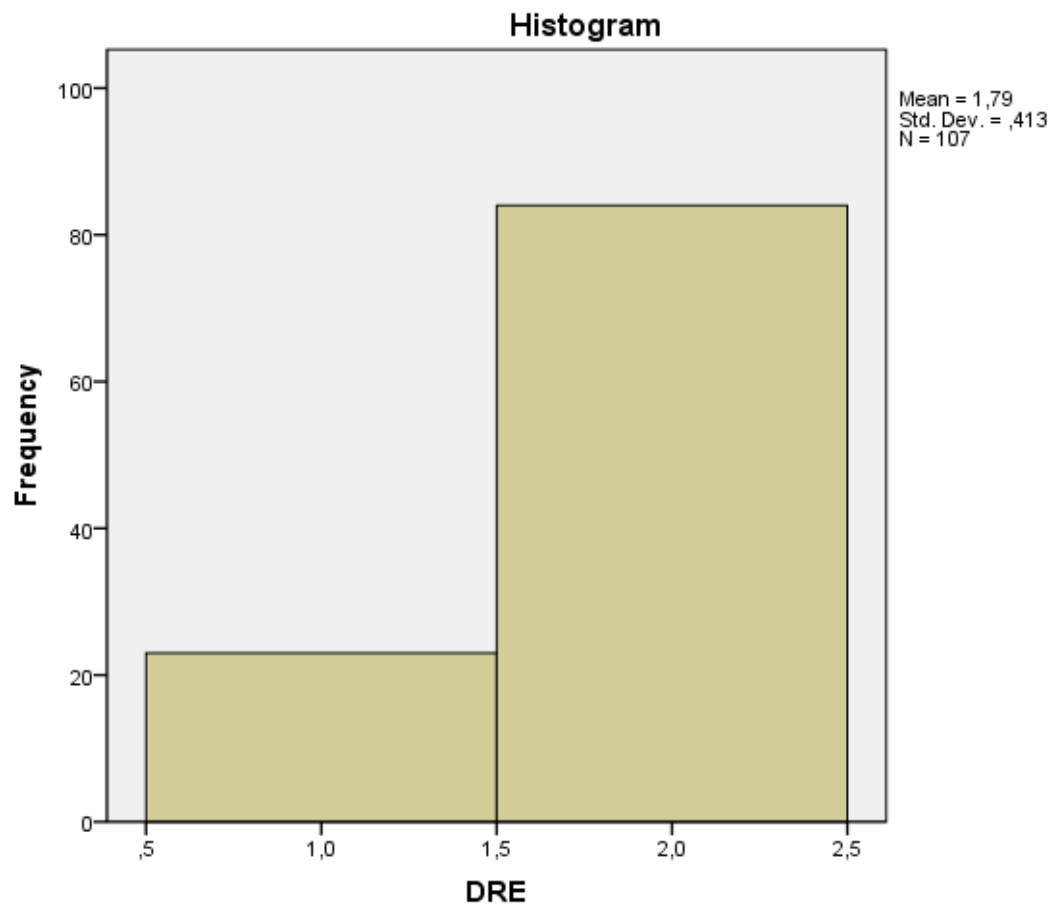
- за фактора **DRE**.

Таблица 2.а: Фактор DRE.

N	Valid	107
	Missing	0
Mean		1,79
Median		2,00
Mode		2
Std. Deviation		0,413
Variance		0,170
Skewness		-1,408
Std. Error of Skewness		0,234
Kurtosis		-0,019
Std. Error of Kurtosis		0,463
Range		1
Minimum		1
Maximum		2

Таблица 2.б: Фактор DRE

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Positive	23	21,5	21,5	21,5
	Negative	84	78,5	78,5	100,0
	Total	107	100,0	100,0	



Фигура 13. Хистограма на DRE

Математическото очакване на DRE показва, че този показател е по-вероятно да бъде отрицателен, отколкото положителен. Модата и медианата са отрицателен DRE. Ако асиметрията (skewness) е по абсолютна стойност по-малка от единица, т. е. е в диапазона от -1 до $+1$, се приема, че променливата е с приблизително нормално разпределение. Голяма част от статистическите тестове са устойчиви и за асиметрия $> \pm 1$. Ексцесът е мярка за островърхност и е равен на 0 за нормалното разпределение съгласно използваната в IBM SPSS Statistics формула. Ако голяма част от наблюденията попадат в средата е налице остър връх и ексцесът е по-голям от 0. Ако разпределението е с по-малко остър връх от този на нормалното, разпределението се нарича плоско и ексцесът е по-малък от 0.

- за фактора PSA

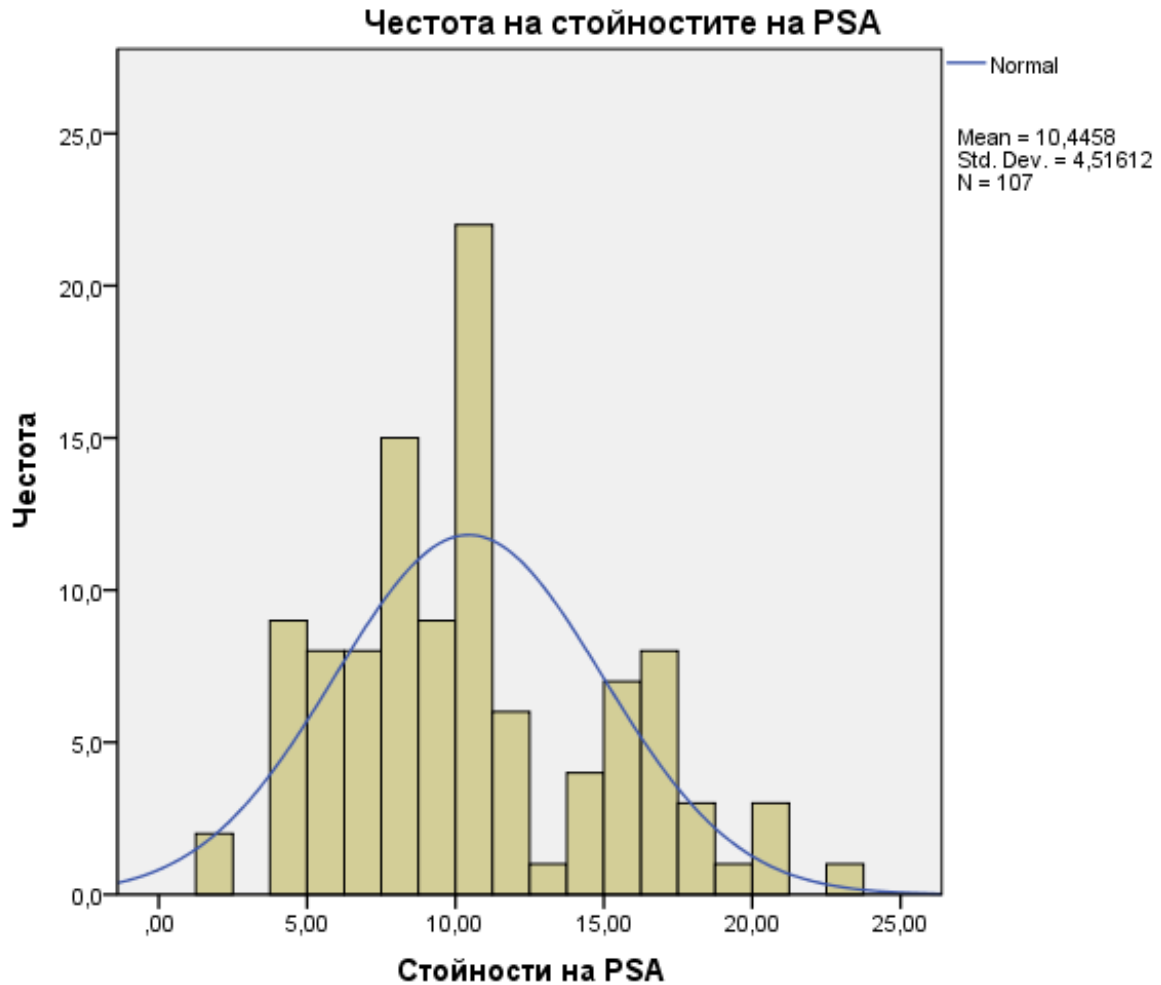
Таблица 3.а: Фактор DRE

N	Valid	107
	Missing	0
Mean		10,4458
Median		10,0000
Mode		11,00
Std. Deviation		4,51612
Variance		20,395
Skewness		0,522
Std. Error of Skewness		0,234
Kurtosis		-0,219
Std. Error of Kurtosis		0,463
Range		21,00
Minimum		2,00
Maximum		23,00

Средната стойност на PSA е 10,44. Медианата и модата му са съответно 11 и 10,44.

Таблица 3.б: PSA

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2,00	2	1,9	1,9	1,9
	3,80	3	2,8	2,8	4,7
	3,90	3	2,8	2,8	7,5
	4,90	3	2,8	2,8	10,3
	5,00	4	3,7	3,7	14,0
	5,50	1	0,9	0,9	15,0
	5,80	1	0,9	0,9	15,9
	5,90	1	0,9	0,9	16,8
	6,00	1	0,9	0,9	17,8
	6,50	1	0,9	0,9	18,7
	7,00	7	6,5	6,5	25,2
	7,70	1	0,9	0,9	26,2
	8,00	8	7,5	7,5	33,6
	8,50	1	0,9	0,9	34,6
	8,70	5	4,7	4,7	39,3
	9,00	7	6,5	6,5	45,8
	9,50	2	1,9	1,9	47,7
	10,00	9	8,4	8,4	56,1
	10,50	3	2,8	2,8	58,9
	11,00	10	9,3	9,3	68,2
	12,00	6	5,6	5,6	73,8
	13,00	1	0,9	0,9	74,8
	14,00	4	3,7	3,7	78,5
	15,00	6	5,6	5,6	84,1
	16,00	1	0,9	0,9	85,0
	17,00	8	7,5	7,5	92,5
18,00	3	2,8	2,8	95,3	
19,00	1	0,9	0,9	96,3	
20,00	2	1,9	1,9	98,1	
21,00	1	0,9	0,9	99,1	
23,00	1	0,9	0,9	100,0	
Total	107	100,0	100,0		



Фигура 14. Хистограма на PSA.

Средната стойност на PSA е най-висока при пациенти с умерено агресивен карцином (приблизително равна на 16), след това тя е висока при пациенти със силно агресивен тумор (приблизително равна на 14,2). Стойностите на PSA са най-високи при пациенти с простатен карцином и при тези с простатен карцином и ХЕЗ.

С най-голяма честота е стойността 10,45 на PSA. Около 22 пациенти от извадката имат PSA в този интервал. Математическото очакване на PSA е 10,45. Стандартното му отклонение е 4,51 т.е. извадката е разнородна.

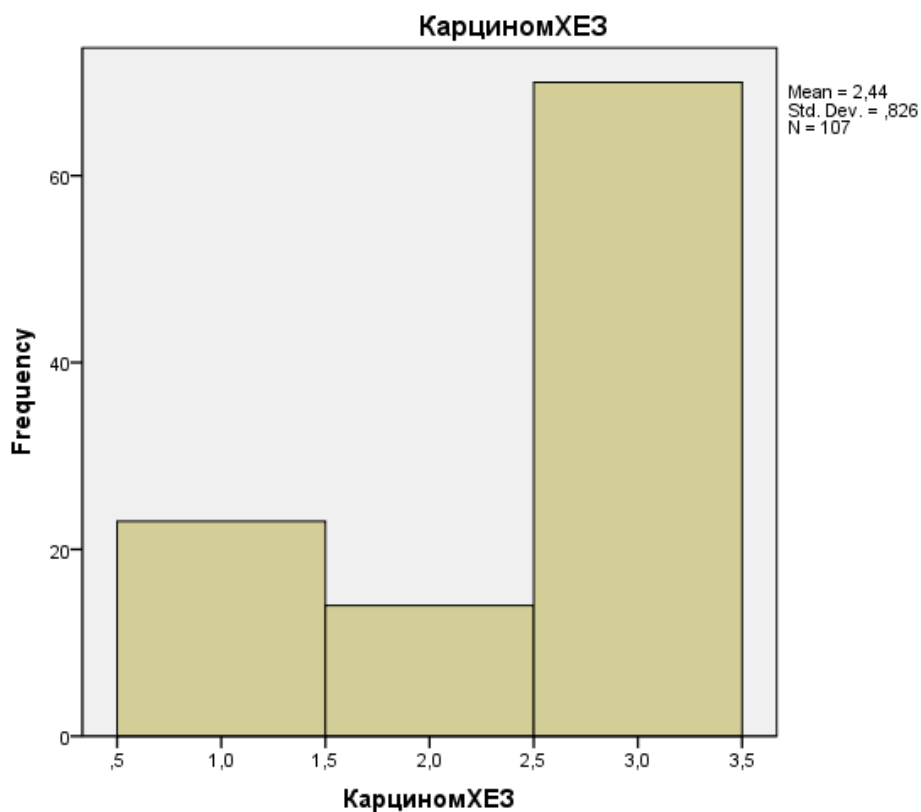
За изчисляване на надеждността на скалата за PSA се интерпретира коефициентът алфа на Кронбах. Коефициентът има стойност 0,70, което означава, че скалата е надеждна. Валидността на измерването се базира на това дали скалата за измерване е измерила това, за което е разработена. Проверяваме конструктната валидност на скалата за PSA. Получената р-

стойност е по-малка или равна на предварително зададената от изследователя стойност на алфа α (обикновено $\alpha = 0.05$), тогава получените резултати са статистически значими.

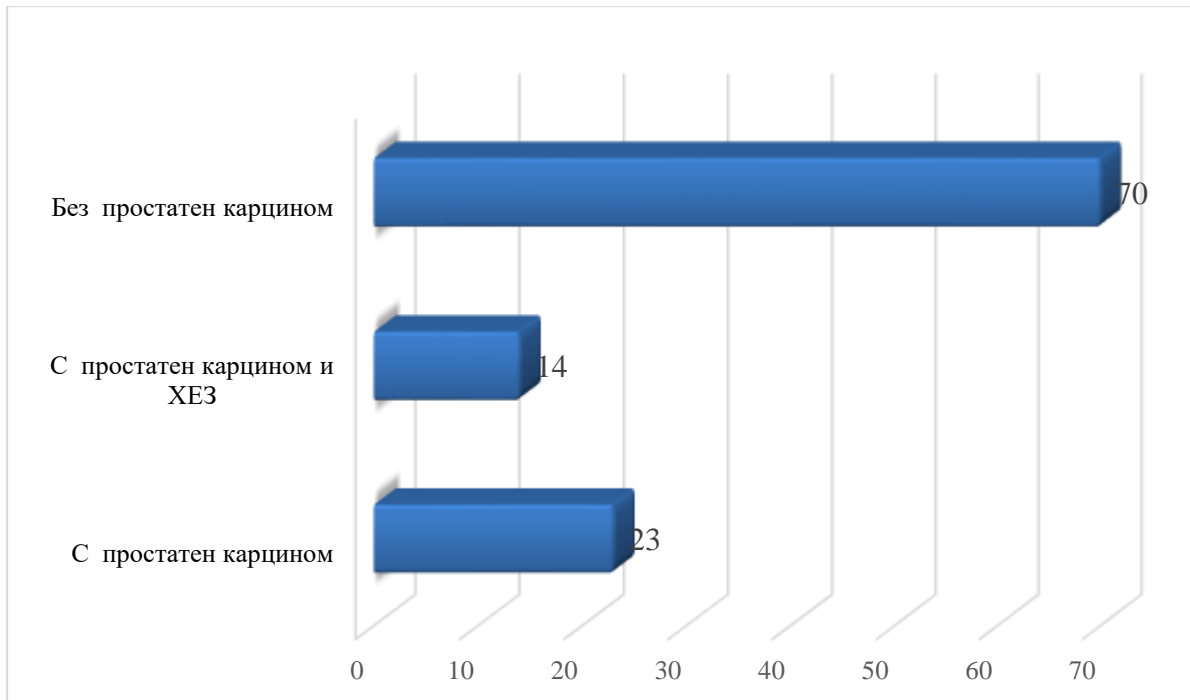
- за фактора „наличие на простатен карцином и ХЕЗ /хипоехогенни зони/“.

Таблица 4 : Наличие на простатен карцином и ХЕЗ /хипоехогенни зони/

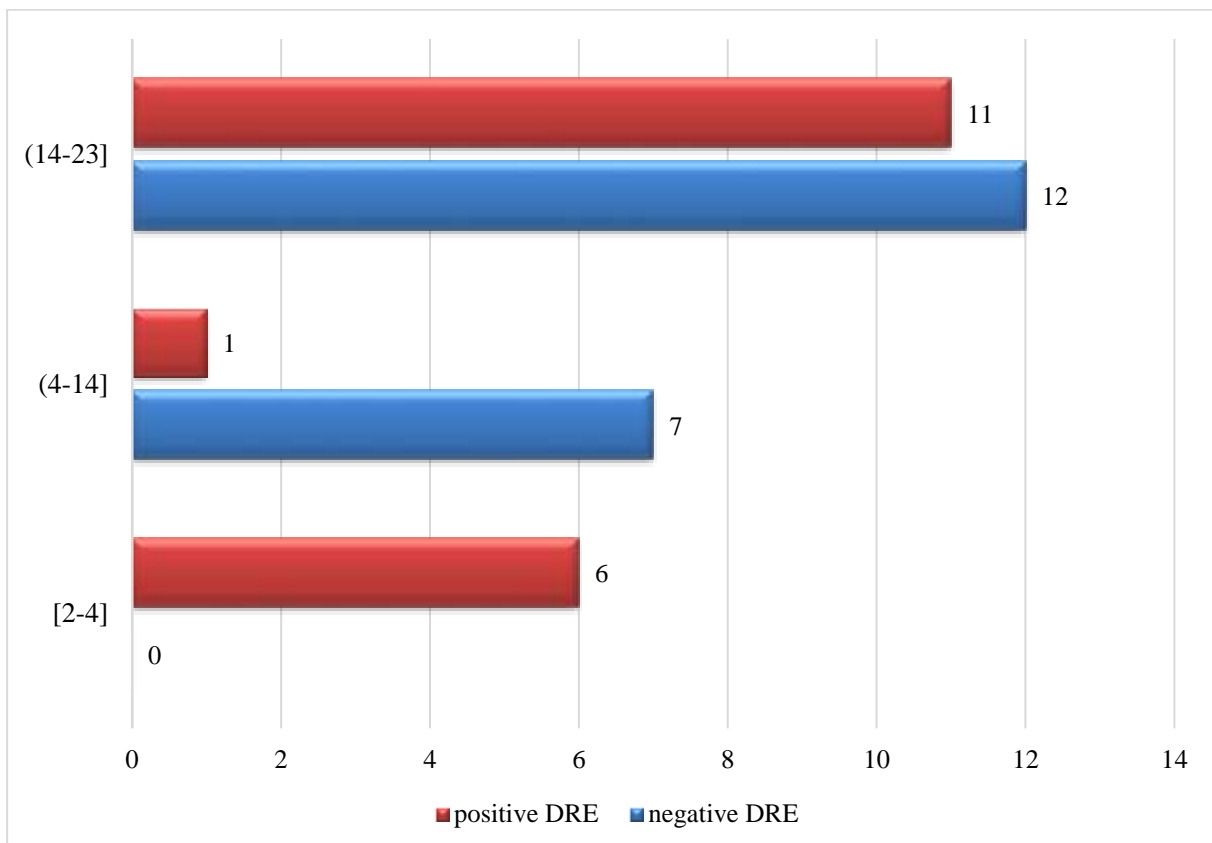
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Простатен карцином	23	21,5	21,5	21,5
	Простатен карцином и ХЕЗ	14	13,1	13,1	34,6
	Няма простатен карцином	70	65,4	65,4	100,0
	Total	107	100,0	100,0	



Фигура 15. Хистограма на простатен карцином и ХЕЗ /хипоехогенни зони/.



Фигура 16. Честотно разпределение на простатния карцином.



Фигура 17. Разпределение на простатния карцином в зависимост от стойностите на DRE и PSA.

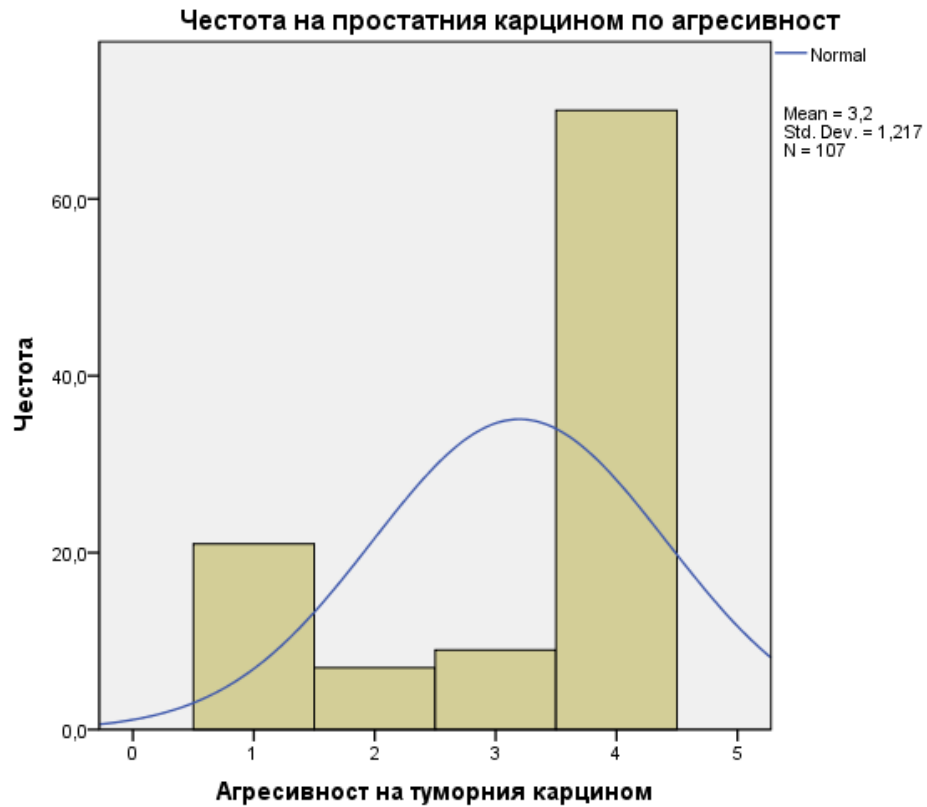
- за видовете простатен карцином според агресивността му

Таблица 5.а: Наличие на простатен карцином според агресивността

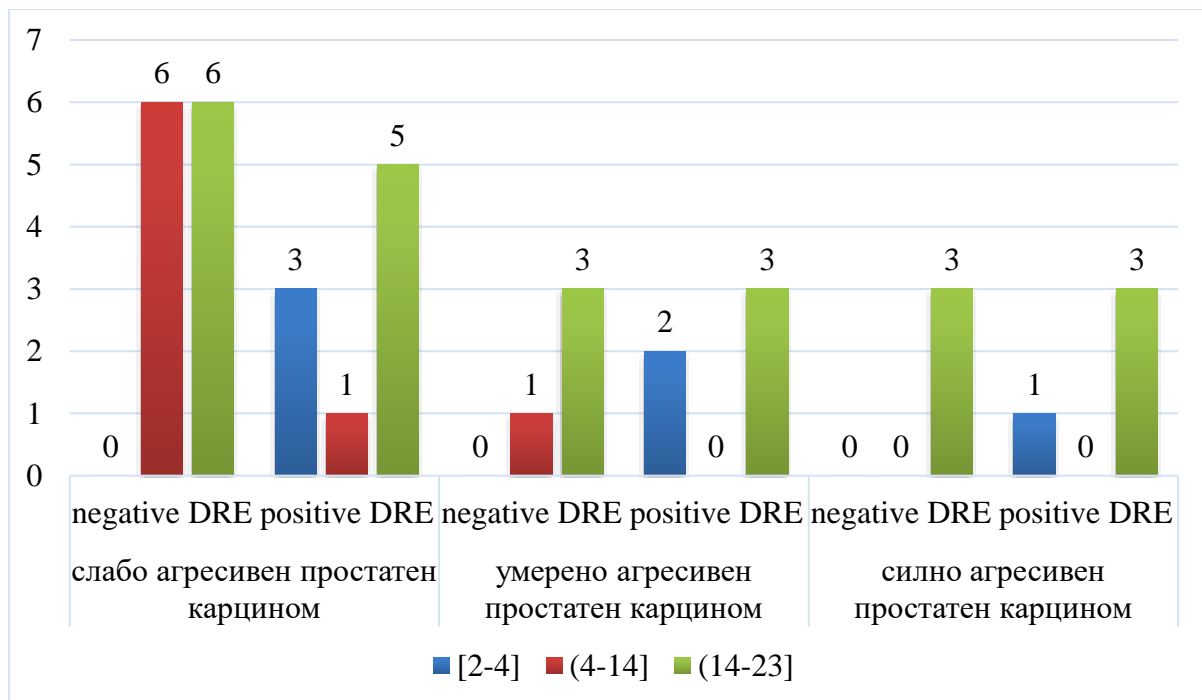
N	107
Missing	0
Mean	3,20
Median	4,00
Mode	4
Std. Deviation	1,217
Variance	1,480
Skewness	-1,058
Std. Error of Skewness	0,234
Kurtosis	-0,661
Std. Error of Kurtosis	0,463
Range	3
Minimum	1
Maximum	4

Таблица 5.б: Наличие на простатен карцином според агресивността.

		Frequen cy	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Слабо агресивен карцином	21	19,6	19,6	19,6
	Умерено агресивен карцином	7	6,5	6,5	26,2
	Силно агресивен карцином	9	8,4	8,4	34,6
	Без простатен карцином	70	65,4	65,4	100,0
	Total	107	100,0	100,0	



Фигура 18. Хистограма честотата на простатен карцином според агресивността.



Фигура 19. Честотно разпределение на простатния карцином в зависимост от стойностите на DRE и PSA.

Слабо агресивен простатен карцином е открит при 21 пациенти (57% от 37 пациенти с простатен карцином) като 57% от тях са били с (-) DRE и PSA>4. Силно агресивен простатен карцином е открит при 7 пациенти (19% от пациентите с простатен карцином), като 6 (86%) от тях са имали високи стойности на PSA>14.

- **обобщена дескриптивна статистика**

Таблица 6: Descriptive Statistics.

	N	Mini	Maxi	Mean	Std.	Varia	Skewness		Kurtosis	
		mum	mum		Deviasi		nce	Statistic	Std.	Statistic
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Error	Statistic	Std. Error
PSA	107	2,00	23,00	10,4458	4,51612	20,395	0,522	0,234	-0,219	0,463
DRE	107	1	2	1,79	0,413	0,170	-1,408	0,234	-0,019	0,463
Glison	107	1	4	3,20	1,217	1,480	-1,058	0,234	-0,661	0,463
Karcinom Histology	107	1	2	1,65	0,478	0,228	-0,658	0,234	-1,598	0,463
Карцином ХЕЗ	107	1	3	2,44	0,826	0,683	-0,979	0,234	-0,813	0,463
Valid N (listwise)	107									

Тестът на Ливайн не е значим ($p>0.05$) за двете подгрупи с отрицателно и положително DRE за влиянието му върху наличието на простатен карцином и ХЕЗ. Следователно може да се приложи еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA). Резултатът от ANOVA показва, че влиянието на DRE е статистически значимо. При използването на ANOVA е кодирана с 1 групата на пациентите с простатен карцином и без ХЕЗ (23 пациенти); с 2 – групата на пациентите с простатен карцином и ХЕЗ (14 пациенти) и с 3 – групата на пациентите без простатен карцином (70 пациенти).

Таблица 7: ANOVA върху влиянието на DRE върху наличието на простатния карцином и ХЕЗ

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	12,633	1	12,633	22,210	0,000
Within Groups	59,723	105	0,569		
Total	72,355	106			

Таблица 8: Наличие на простатен карцином и ХЕЗ според вида на DRE (95% доверителен интервал)

DRE	Брой случаи	Наличие на карцином и ХЕЗ*	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Положителен	23	1,78 ^a	1,44	2,13
Отрицателен	84	2,62 ^b	2,46	2,78

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От таблицата могат да се направят следните заключения: пациентите с положително DRE са с по-висока вероятност да имат простатен карцином (43% от пациентите с положително DRE) или карцином и ХЕЗ (43% от пациентите с положително DRE). Пациентите с отрицателно DRE са с по-ниска вероятност да имат простатен карцином (15% от пациентите с отрицателно DRE) или карцином и ХЕЗ (7% от пациентите с отрицателно DRE).

Тестът на Ливайн не е значим ($p > 0.05$) за двете подгрупи с отрицателно и положително DRE за влиянието му върху агресивността на карцинома. Следователно може да се приложи еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA). Резултатът от ANOVA показва, че влиянието на DRE е статистически значимо върху вида на агресивността на тумора. При използването на ANOVA е кодирана с 1 групата на пациентите със слабо агресивен карцином; с 2 – групата на пациентите с умерено агресивен карцином; с 3 – групата на пациентите със силно агресивен карцином и с 4 – групата на тези без карцином.

Таблица 9: ANOVA върху влиянието на DRE върху агресивността на простатния карцином.					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	23,307	1	23,307	18,321	0,000
Within Groups	133,572	105	1,272		
Total	158,879	106			

Таблица 10: Агресивност на простатния карцином според вида на DRE (95% доверителен интервал).

DRE	Брой случаи	Наличие на карцином и ХЕЗ*	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
Положителен	23	2,30 ^a	1,78	2,83
Отрицателен	84	3,44 ^b	3,20	3,68

* - еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

От таблицата могат да се направят следните заключения: пациентите с положително DRE са с по-висока вероятност да имат простатен карцином (78% от пациентите с положително DRE) като слабо агресивен карцином е открит при 39% от пациентите с положително DRE; умерено агресивен карцином е открит при 13% от пациентите с положително DRE и силно агресивен карцином е открит при 26% от пациентите с положително DRE. Пациентите с отрицателно DRE са с по-ниска вероятност да имат простатен карцином (23% от пациентите с отрицателно DRE) като слабо агресивен карцином е открит при 14% от пациентите с отрицателно DRE; умерено агресивен карцином е открит при 4,7% от пациентите с отрицателно DRE и силно агресивен карцином е открит при 3,5% от пациентите с отрицателно DRE.

За да се изчисли големината на ефекта се използва коефициентът η . От таблицата ANOVA (Дисперсионен анализ) се получава: $\eta \approx \sqrt{0.15} \approx 0,39$.

Интерпретацията на коефициента, направена от Коен, показва че за тази стойност на η се наблюдава голяма или по-голяма от типичната големина на ефекта на дисперсионния анализ.

Прилагаме тестът на Крушкел-Уолис за проверка на равенство на разпределенията на видовете карциноми според тяхната агресивност за групите стойности за PSA [2;4], (4;14] и (14;23], а не равенство на средноаритметичните стойности за групите както е при дисперсионния анализ. Тестът на Крушкел-Уолис е статистически значим ($p \leq 0.05$) и означава, че има различие в разпределението на видовете карциноми според тяхната агресивност по трите групи стойности за PSA.

Таблица 11: Тест на Крушкел-Уолис a,b за проверка на статистическата значимост на трите групи за PSA върху агресивността на карцинома.

	Glison
Chi-Square	90,810
df	20
Asymp. Sig.	0,000
a. Kruskal Wallis Test	
b. Grouping Variable: PSA	

Статистиката на теста на първия ред показва стойността за хи-квадрат теста (90,81).

При прилагане на двуфакторен дисперсионен анализ по стойностите на DRE и PSA се получава следната таблица:

Таблица 12: Агресивност на простатния карцином според вида на DRE (95% доверителен интервал).

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed
Corrected Model	131,545 ^a	36	3,654	10,097	0,000	0,839	363,480	1,0
Intercept	425,217	1	425,217	1174,942	0,000	0,944	1174,942	1,0
DRE	0,596	1	0,596	1,648	0,204	0,023	1,648	0,12
PSA	91,038	30	3,035	8,385	0,000	0,782	251,552	1,0
DRE * PSA	8,659	5	1,732	4,785	0,001	0,255	23,927	0,998
Error	25,333	70	0,362					
Total	1250,00	107						
Corrected Total	156,879	106						
a. R Squared = 0,839 (Adjusted R Squared = 0,755)								
b. Computed using alpha = 0,05								

Частичната Eta показва, че 78% от дисперсията на зависимата променлива Glison се прогнозира от стойностите на PSA. Влиянието на двата фактора е статистически значимо върху агресивността на простатния карцином. Интерпретацията на Eta, направена от Коен показва че за стойностите $0.24 \leq \eta < 0.37$ се наблюдава средна или типична големина на ефекта.

4.2. Статистически анализ на проведените МПЯМР УС фюжън трансперинеална биопсии.

Данните на извадката, съдържаща 71 пациенти, на които беше извършена МПЯМР фюжън трансперинеална биопсия, бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 13.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. *Вариационен анализ* – за оценка на характеристиките на централната тенденция и разсейване на данните.

3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

4. *Дисперсионен анализ Фишер и тест χ^2* за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорични променливи.

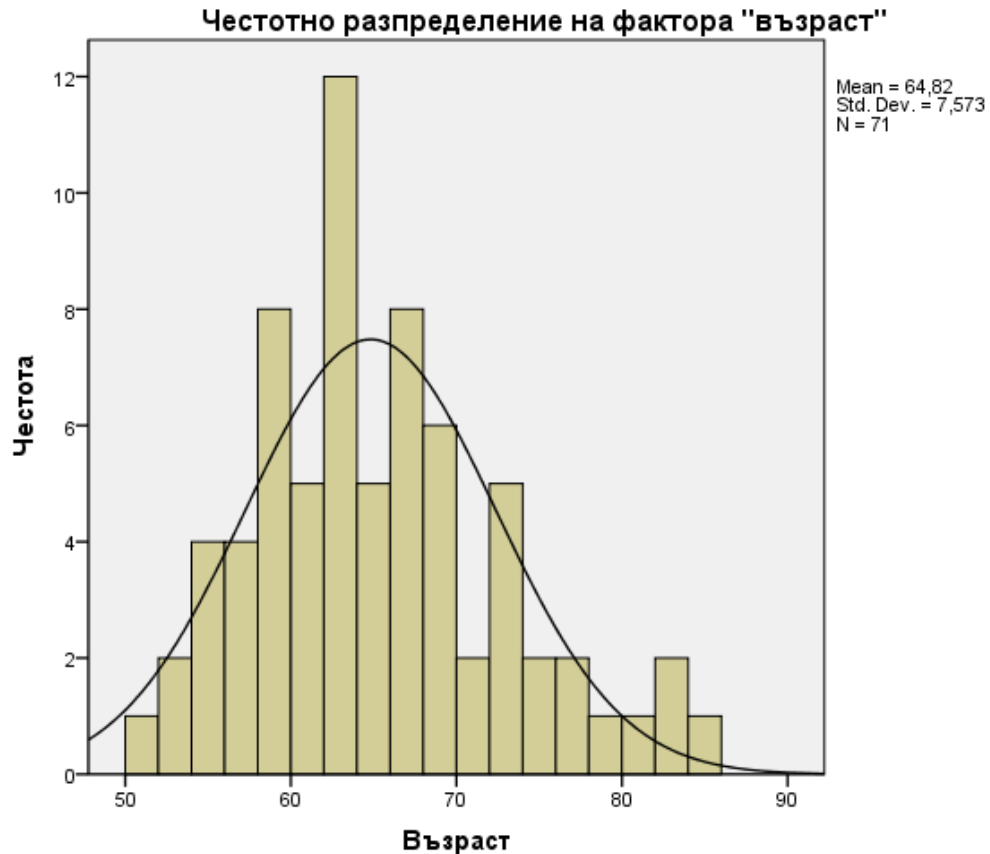
5. *Тестове Breslow u Tarone-Ware* за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

Резултатите от приложените дескриптивни анализи са:

-за фактора възраст.

Таблица 13: Дескриптивен анализ за фактора Възраст.

N	Valid	71
	Missing	36
Mean		64,82
Median		63,00
Mode		63
Std. Deviation		7,573
Variance		57,352
Skewness		0,624
Std. Error of Skewness		0,285
Kurtosis		0,130
Std. Error of Kurtosis		0,563
Range		33
Minimum		51
Maximum		84
Sum		4602



Фигура 20. Хистограма на възрастта.

Средната възраст на пациентите от извадката е 64,82. Стандартното отклонение е 7,57. Медианата и модата са равни на 63.

63-годишните са най-често срещаните в извадката. Половината наблюдавани пациенти са на възраст по-малка от 63, а другата половина – на възраст по-голяма от 63. Най-младият пациент е на 51 г., а най-възрастният – на 84 г. Доверителният интервал за възрастта на пациентите с 95% вероятност е [50,16; 79,83].

-за фактора PSA.

Таблица 14: Дескриптивен анализ за фактора PSA.

N	Valid	71
	Missing	36
Mean		15,0149
Median		10,4000
Mode		11,00
Std. Deviation		20,22867
Variance		409,199
Skewness		5,452
Std. Error of Skewness		0,285
Kurtosis		32,605
Std. Error of Kurtosis		0,563
Range		145,30
Minimum		4,70
Maximum		150,00
Sum		1066,06



Фигура 21: Хистограма на PSA.

Средната стойност на PSA на пациентите от извадката е 15. Стандартното отклонение е 20. Медианата и модата са съответно равни 10,40 и 11.

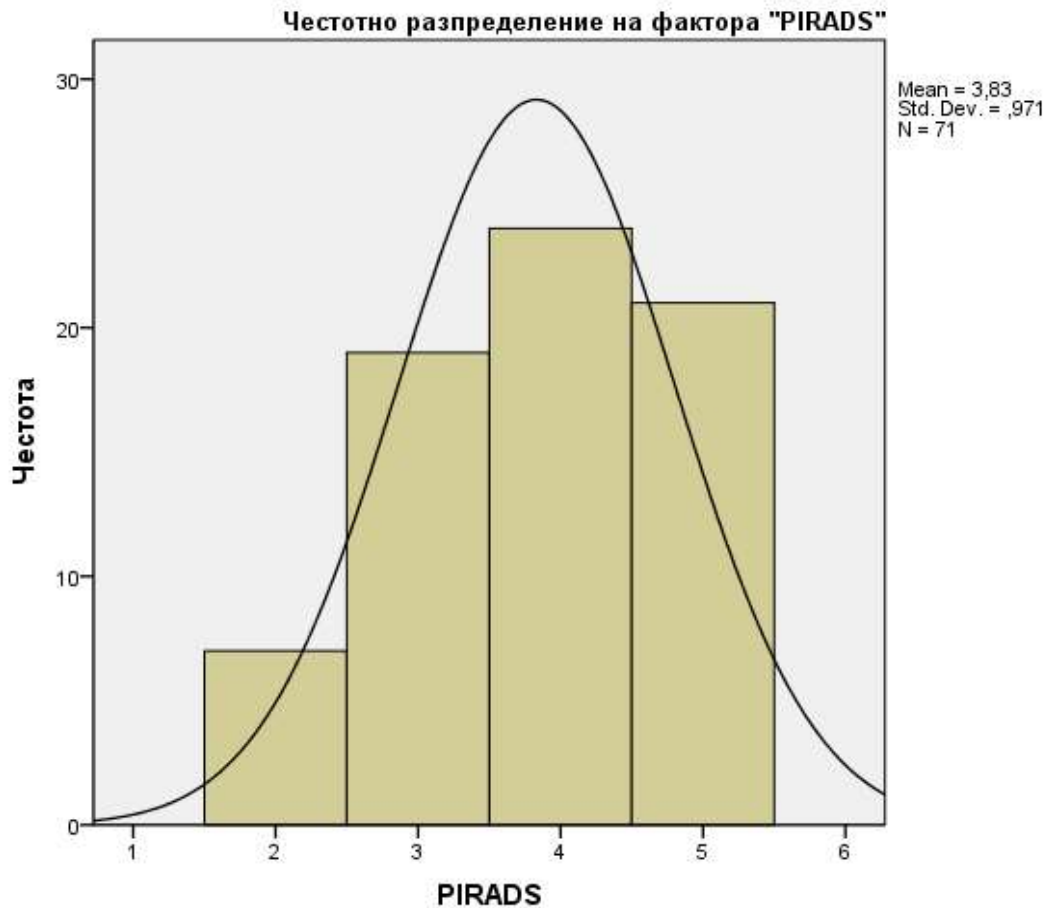
-за фактора PI-RADS.

Таблица 15.а: Дескриптивен анализ за фактора PI-RADS.

N	Valid	71
	Missing	36
Mean		3,83
Median		4,00
Mode		4
Std. Deviation		0,971
Variance		0,942
Skewness		-0,325
Std. Error of Skewness		0,285
Kurtosis		-0,908
Std. Error of Kurtosis		0,563
Range		3
Minimum		2
Maximum		5
Sum		272

Таблица 15.б: Дескриптивен анализ за фактора PI-RADS.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	PIRADS2	7	6,5	9,9	9,9
	PIRADS3	19	17,8	26,8	36,6
	PIRADS4	24	22,4	33,8	70,4
	PIRADS5	21	19,6	29,6	100,0
	Total	71	66,4	100,0	
Missing	System	36	33,6		
Total		107	100,0		



Фигура 22: Хистограма на PI-RADS.

При пациентите в извадката най-често е регистриран PIRADS4 (34%), след това – PIRADS5 (29,6%).

- за фактора GradeGroups/ВРН.

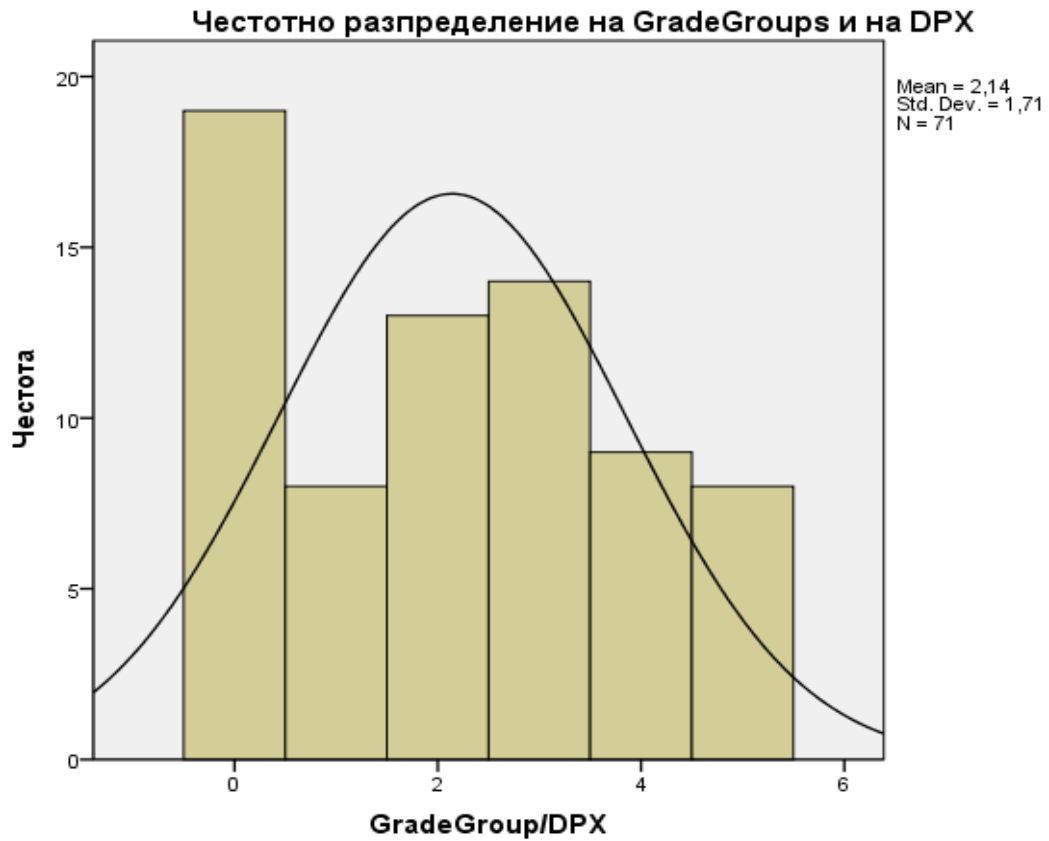
С „0“ е кодирана подгрупата на пациенти с ВРН, с „1“ – тези които имат GradeGroup1, с „2“ – тези които имат GradeGroup2, с „3“ – тези които имат GradeGroup3, с „4“ – тези които имат GradeGroup4 и с „5“ – тези които имат GradeGroup5.

Таблица 16.а: Дескриптивен анализ за фактора GradeGroups/ВРН.

N	Valid	71
	Missing	36
Mean		2,14
Median		2,00
Mode		0
Std. Deviation		1,710
Variance		2,923
Skewness		0,163
Std. Error of Skewness		0,285
Kurtosis		-1,197
Std. Error of Kurtosis		0,563
Range		5
Minimum		0
Maximum		5
Sum		152

Таблица 16.б: Дескриптивен анализ за фактора GradeGroups/ВРН.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ВРН	19	17,8	26,8	26,8
	GradeGroup1	8	7,5	11,3	38,0
	GradeGroup2	13	12,1	18,3	56,3
	GradeGroup3	14	13,1	19,7	76,1
	GradeGroup4	9	8,4	12,7	88,7
	GradeGroup5	8	7,5	11,3	100,0
	Total	71	66,4	100,0	
Missing	System	36	33,6		
Total		107	100,0		

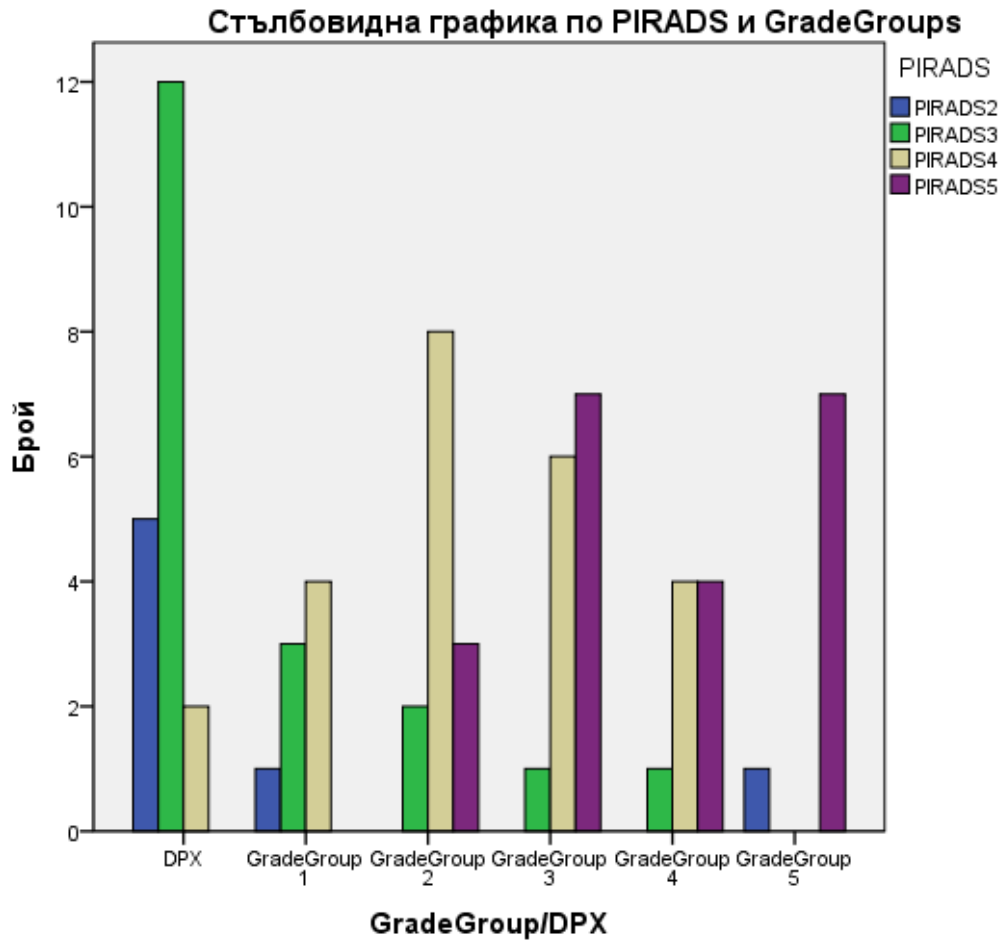


Фигура 23: Хистограма на GradeGroups/ВРН.

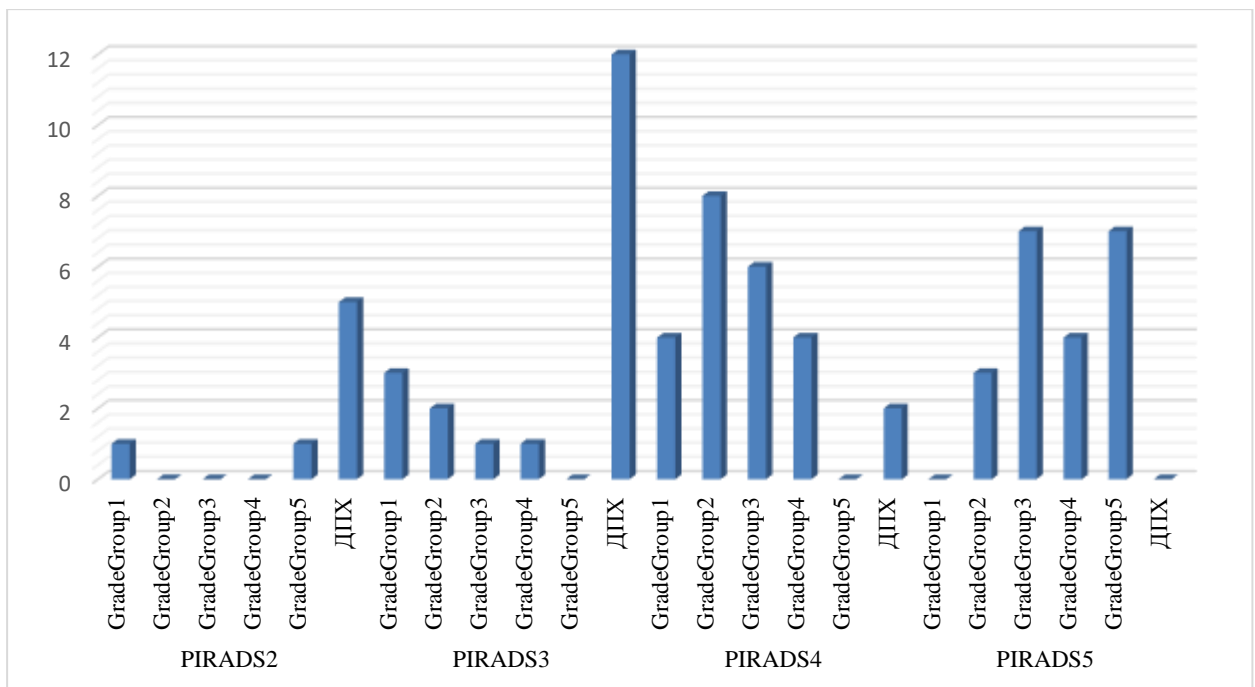
При пациентите в извадката най-много са тези с DPX (27%), след това тези от GradeGroup3 (19,7%) и GradeGroup2 (18,3%).

Таблица 17: Дескриптивен анализ за фактора GradeGroups/BPH.

		PIRADS			
		PIRADS2	PIRADS3	PIRADS4	PIRADS5
BPH	Count	5	12	2	0
	% within GradeGroup/DPX	26,3%	63,2%	10,5%	0,0%
	% within PIRADS	71,4%	63,2%	8,3%	0,0%
	% of Total	7,0%	16,9%	2,8%	0,0%
GradeGroup1	Count	1	3	4	0
	% within GradeGroup/DPX	12,5%	37,5%	50,0%	0,0%
	% within PIRADS	14,3%	15,8%	16,7%	0,0%
	% of Total	1,4%	4,2%	5,6%	0,0%
GradeGroup2	Count	0	2	8	3
	% within GradeGroup/DPX	0,0%	15,4%	61,5%	23,1%
	% within PIRADS	0,0%	10,5%	33,3%	14,3%
	% of Total	0,0%	2,8%	11,3%	4,2%
GradeGroup3	Count	0	1	6	7
	% within GradeGroup/DPX	0,0%	7,1%	42,9%	50,0%
	% within PIRADS	0,0%	5,3%	25,0%	33,3%
	% of Total	0,0%	1,4%	8,5%	9,9%
GradeGroup4	Count	0	1	4	4
	% within GradeGroup/DPX	0,0%	11,1%	44,4%	44,4%
	% within PIRADS	0,0%	5,3%	16,7%	19,0%
	% of Total	0,0%	1,4%	5,6%	5,6%
GradeGroup5	Count	1	0	0	7
	% within GradeGroup/DPX	12,5%	0,0%	0,0%	87,5%
	% within PIRADS	14,3%	0,0%	0,0%	33,3%
	% of Total	1,4%	0,0%	0,0%	9,9%
Total	Count	7	19	24	21
	% within GradeGroup/DPX	9,9%	26,8%	33,8%	29,6%
	% within PIRADS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	9,9%	26,8%	33,8%	29,6%

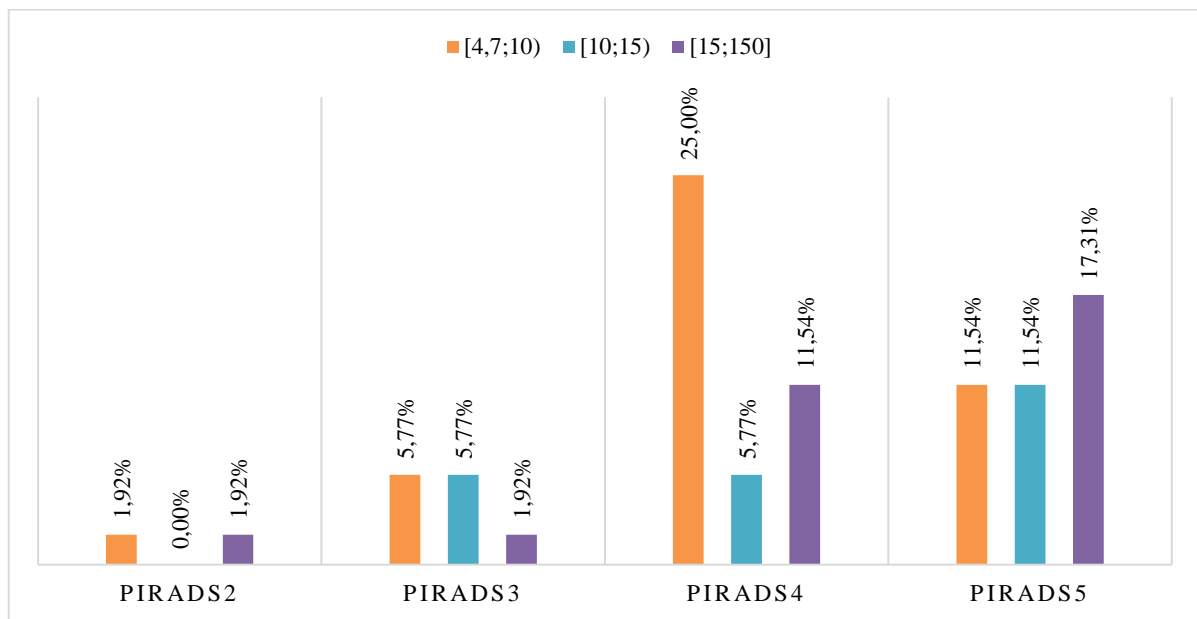


Фигура 24: Стълбовидна графика по PI-RADS и GRADE GROUP.



Фигура 25: Брой пациенти с ПК в зависимост от PI-RADS и PSA.

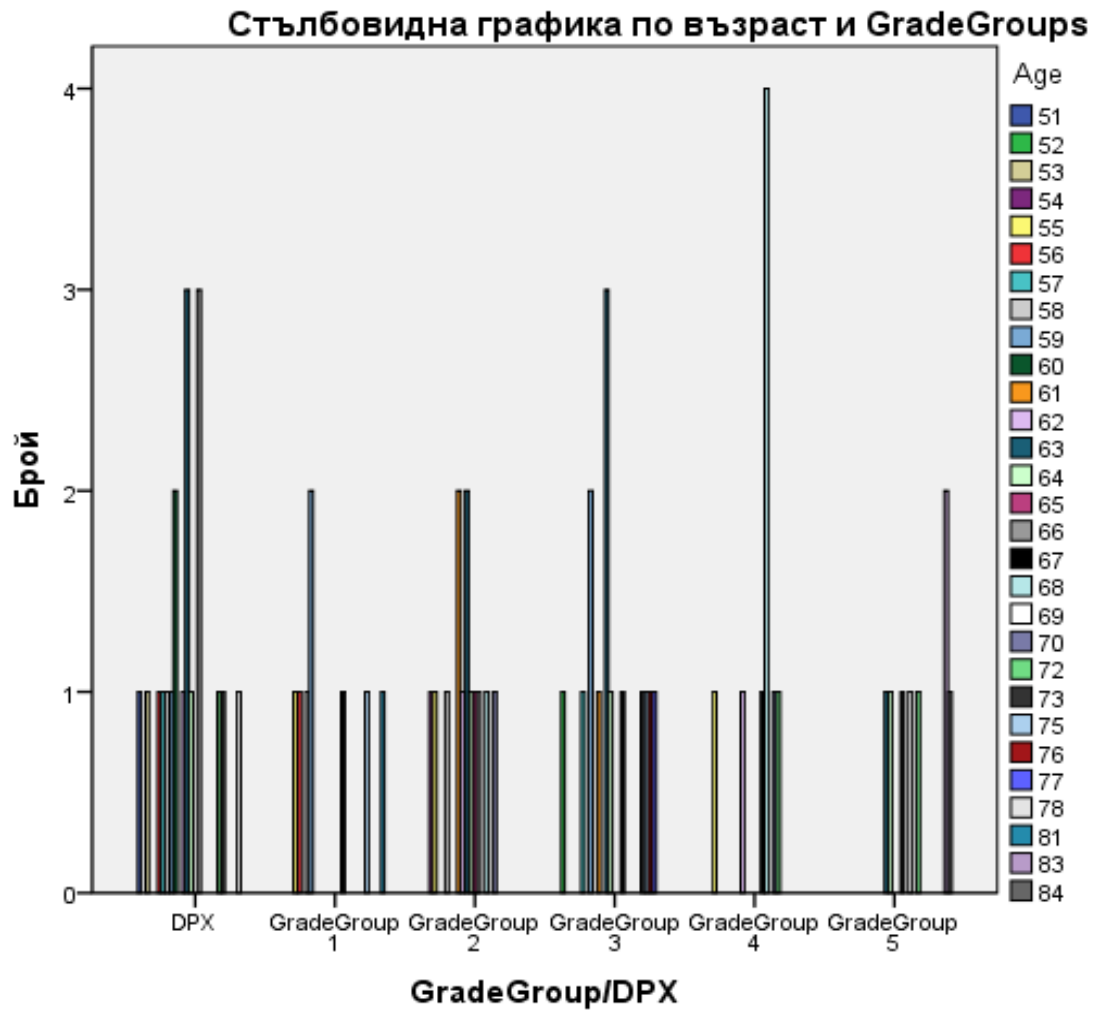
За изчисляване на надеждността на скалата за PIRADS и GradeGroups/DPX се интерпретира коефициентът алфа на Кронбах. Коефициентът има стойност 0,80, което означава, че скалата е надеждна за изследваната извадка. Валидността на измерването се базира на това дали скалата за измерване е измерила това, за което е разработена. **Корелацията между PIRADS и GradeGroups/DPX е равна на 0,70 (налице е силна зависимост).**



Фигура 26: Брой пациенти с ПК в зависимост от PI-RADS и PSA.

42% от пациентите, диагностирани с простатен карцином, са с PIRADS4, 40% от тях са с PIRADS5.

44% от пациентите, диагностирани с простатен карцином, са със стойности на PSA от интервала [4,7;10), а 33% от тях са със стойности на PSA от [15;150].



Фигура 27: Съдебовидна графика по Възраст и Grade Groups.

При GradeGroup4 най-много са пациентите на 68 години, а при GradeGroup5 на 83 години.

С цел да установим влиянието на фактора “PI-RADS” върху вида на GradeGoups/DPX ще приложим еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA). Тестът на Ливайн не е значим ($p > 0.05$) т. е. не е нарушена предпоставката за дисперсионния анализ за влиянието на типа на PI-RADS върху наличието на простатен карцином принадлежащ на някоя GradeGroup. Резултатът от ANOVA показва, че влиянието на PI-RADS е статистически значимо.

Таблица 18: ANOVA за влиянието на PI-RADS върху наличието на простатен карцином GradeGroup/BPH.

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	101,264	3	33,755	21,888	0,000
Within Groups	103,327	67	1,542		
Total	204,592	70			

Таблица 19: Наличие на простатен карцином от съответна GradeGroup (95% доверителен интервал)

PIRADS	Брой случаи	Наличие на карцином или DPX	95% доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
PIRADS2	7	0,86	-0,87	2,58
PIRADS3	19	0,74	0,16	1,31
PIRADS4	24	2,25	1,75	2,75
PIRADS5	21	3,71	3,21	4,22
Total	71	2,14	1,74	2,55

При 88% от пациентите от GradeGroup5 е констатиран PIRADS5, а при останалите пациенти от тази група е констатиран PIRADS1. Сред пациентите с PIRADS5 не е установено DPX и GradeGroup1.

Сред пациентите с PIRADS4 само при 8% е установено DPX и не е констатиран пациент с GradeGroup5.

След прилагане на ANOVA бе установено, че възрастта на пациента не влияе върху групата на карцинома, както и факторът PSA. За да се изчисли големината на ефекта се използва коефициентът η . От таблицата ANOVA (Дисперсионен анализ) се получава: $\eta \approx \sqrt{0.49} \approx 0,7$. Интерпретацията на коефициента, направена от Коен, показва че за тази стойност на η се наблюдава много по-голяма от типичната големина на ефекта на дисперсионния анализ.

5. Резултати.

5.1. Резултати от ТРУС биопсии на простатата.

След провеждането на 107 броя първична ТРУС биопсии на простатата резултатите бяха следните:

5.1.1. Диагностицирани с простатен карцином при първичната ТРУС биопсия.

Беше диагностициран простатен карцином при първичната ТРУС биопсия при 37 пациенти или съответно в 34.5% от проведените биопсии.

Така оформените 3 изходни групи от пациенти подходящи за първична ТРУС биопсия на простатата, според критериите -ПСА и ДРИ и броят на пациентите с ПК след провеждането и са систематизирани в таблица 25.

Таблица 20: Резултати от ТРУС първична биопсия по изходните 3 групи.

	Индикации за първична ТРУС биопсия по групи	Пациенти с ПК след ТРУС биопсия от съответната група
Група1	ДРИ(+) ПСА<4,0 8 пациенти	75% 6 пациенти
Група2	ДРИ(+) $PSA \geq 4,0$ 15 пациенти	79.03% 12 пациенти
Група3	$PSA \geq 4,0$ и ДРИ (-) 84 пациенти	22.54% 19 пациенти

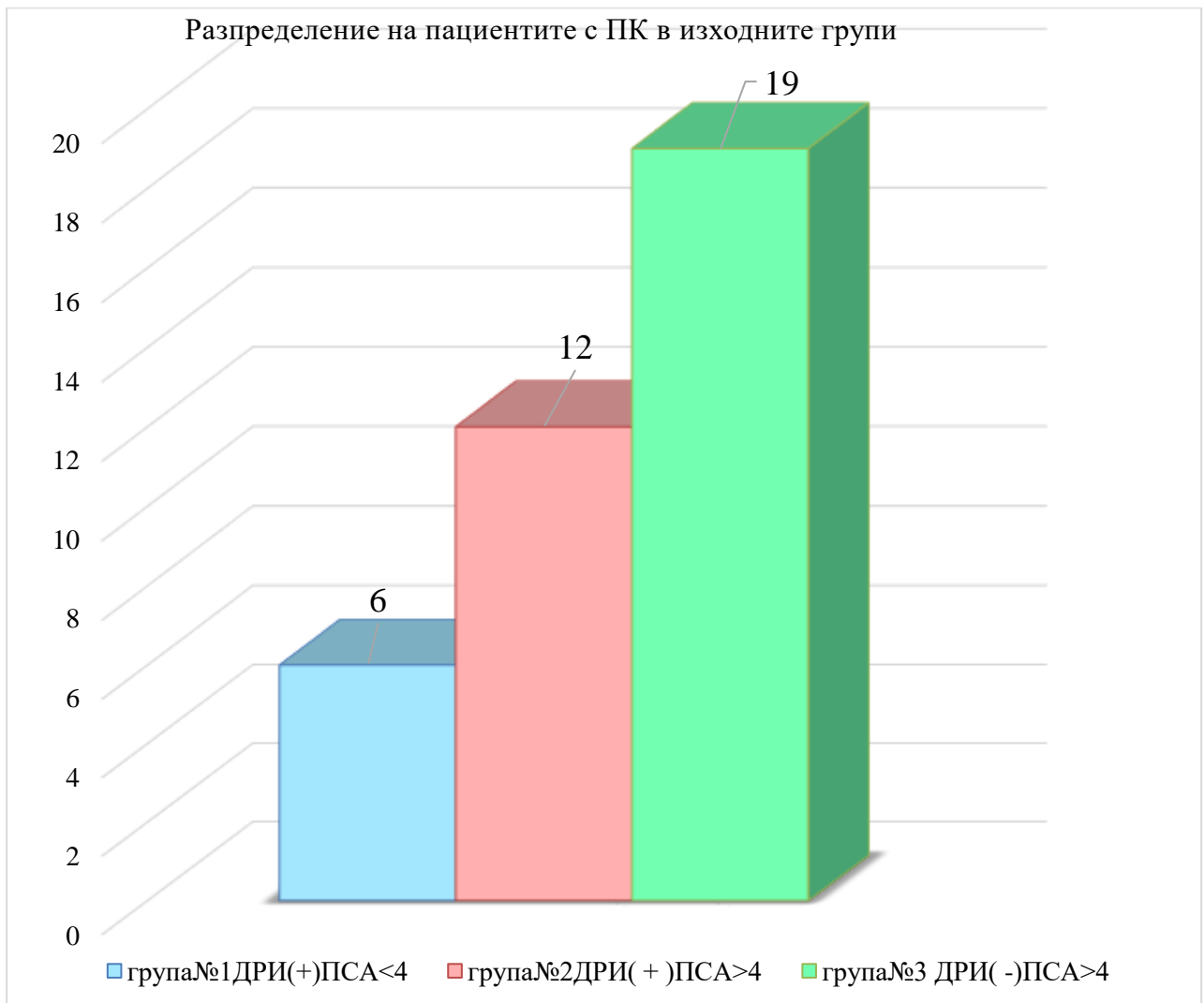
Както се вижда от Таблица 19:

От група 1 има 6 пациенти с ПК или това е 75%;

От група 2 има 12 с ПК или 79.03%;

Съответно от група 3 има 19 пациентите с доказан ПК или 22.54% от цялата група.

Графично представяне на данните от Таблица 19:



Фигура 28. Разпределение на пациентите с ПК в изходните групи.

5.1.2. Биопсирани с открити хипоехогенни лезии

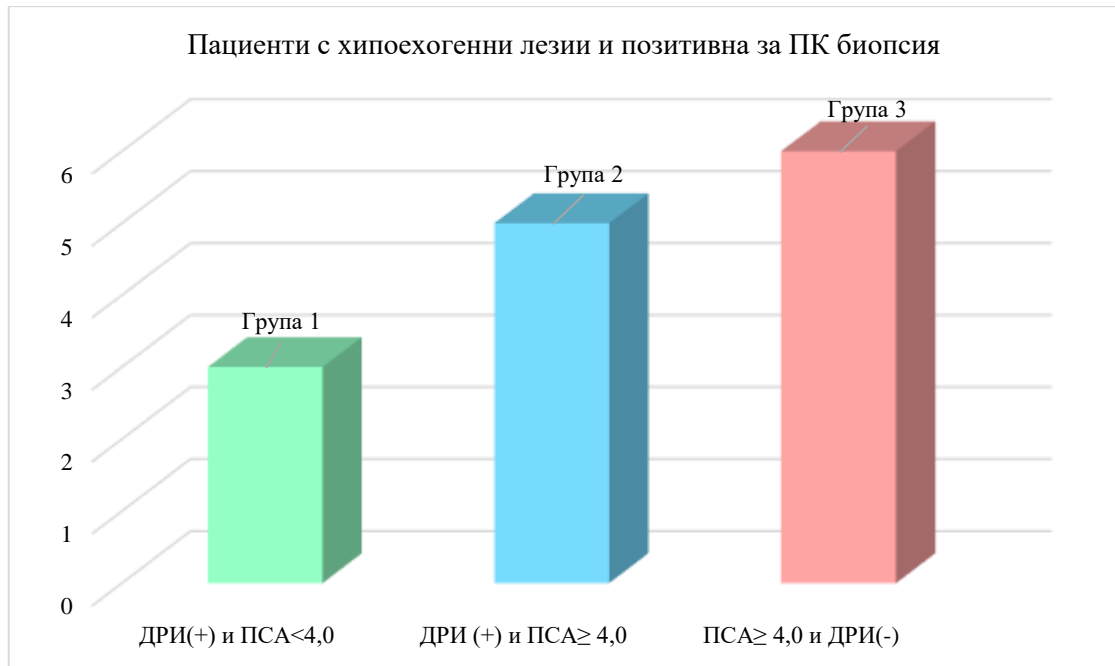
При провеждането на първичната ТРУС биопсия при 30 пациента или в 28 % от случаите са открити хипоехогенни лезии в простатната жлеза и след като тези зони са биопсирани при 14 пациента или в 46.66% от всички пациенти с хипоехогенни лезии е диагностициран ПК.

В Таблица 28 е показано разпределението на пациенти с доказан ПК и хипоехогенна лезия в изходните 3 групи.

Таблица 21: Разпределение на пациенти с доказан ПК и хипоехогенна лезия

Индикация за биопсия	Пациенти с хипоехогенни лезии и позитивна за ПК биопсия
Група1 ДРИ(+) И ПСА<4,0 8 пациенти	37.50% 3 пациента
Група2 ДРИ (+) и ПСА \geq 4,0 15 пациенти	33.33% 5 пациента
Група3 ПСА \geq 4,0 и ДРИ(-) 84 бр.пациенти	7.14% 6 пациента

Графично представяне на данните от Таблица 21 е представено на Фигура 29.



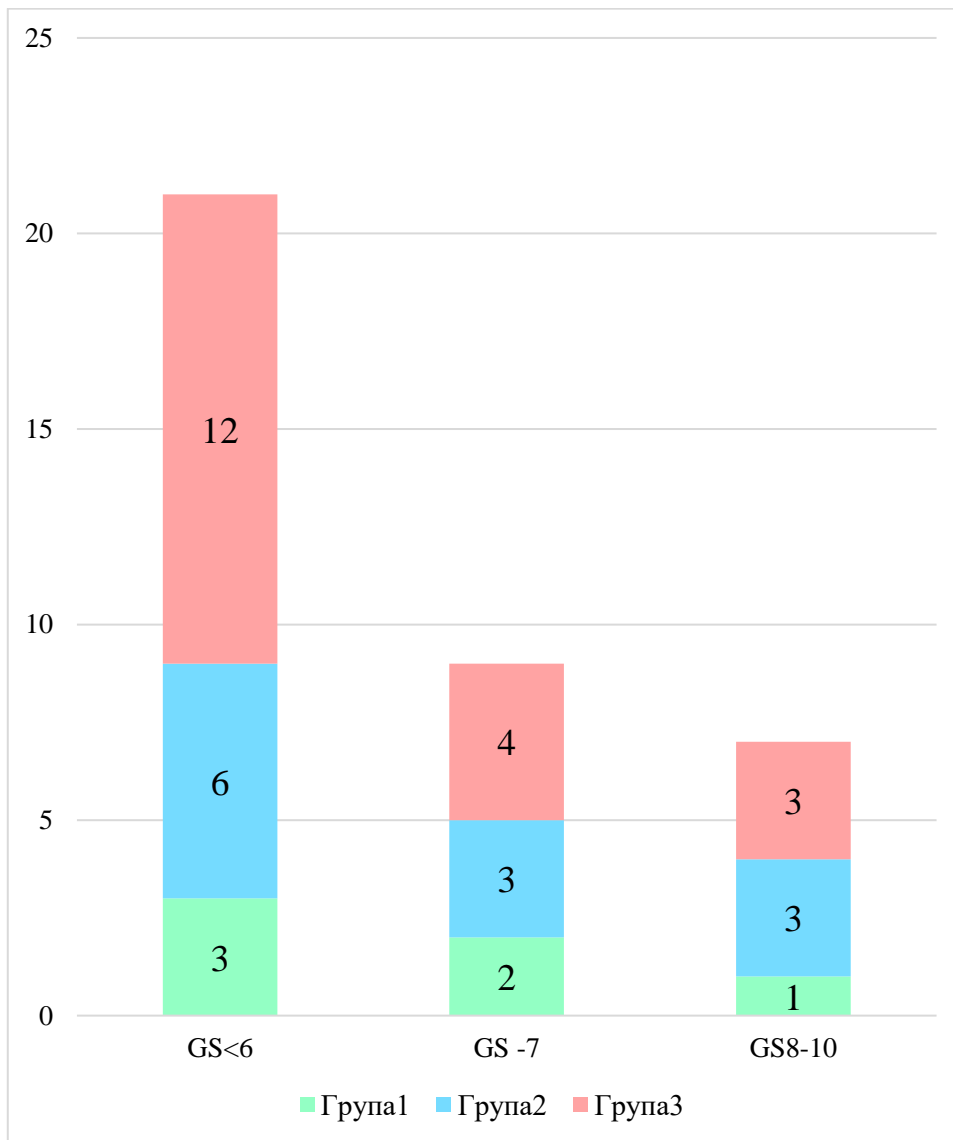
Фигура 29: Разпределение на пациенти с доказан ПК и хипоехогенна лезия.

5.1.3. Разпределение на пациентите при първична ТРУС.

Таблица 22: Биопсия по Глисън резултата в трите изходни групи.

Глисън скор /GS/и брой пациенти	Група1 ДРИ(+) ПСА<или=4.0	Група2 ДРИ(+) ПСА>или=4.0	Група3 ДРИ(-) ПСА>или=4.0
GS<6 21	14.28% от всички с GS<6 3	28.57% от всички с GS<6 6	57.14% от всички с GS<6 12
GS -7 9	22.22% от всички с GS -7 2	33.33% от всички с GS -7 3	44.44% от всички с GS -7 4
GS8-10 7	14.28% от всички с GS8-10 1	42.85% от всички с GS8-10 3	42.85% от всички с GS8-10 3
Общо 37 с ПК	6	12	19

Графично представяне на данните от Таблица 22 е представено на Фигура 30.



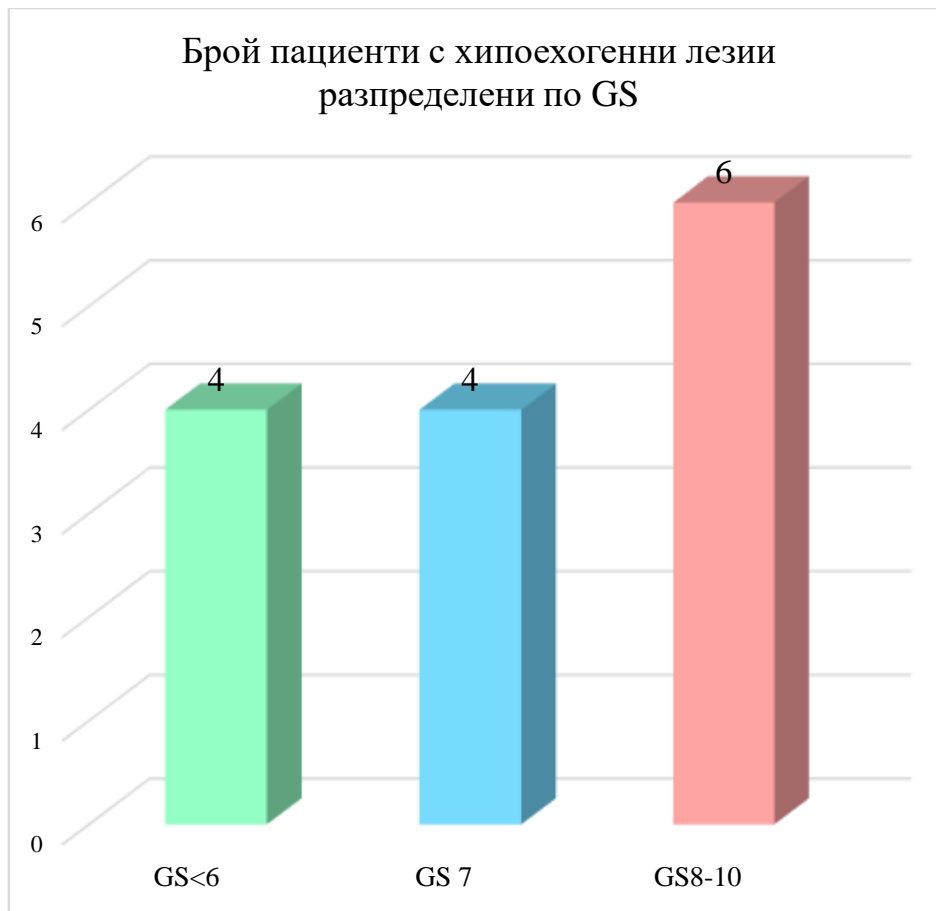
Фигура 30: Биопсия по Глисън резултата в трите изходни групи.

В Таблица 23 е отразено колко пациента с ПК и хипоехогенни лезии са със съответен GS и какъв процент са от всяка група разделена по GS резултата.

Таблица 23: Пациенти с ПК и хипоехогенни лезии са със съответен GS и процент от всяка група, разделена по GS резултат.

Глисън скор/GS И общ брой пациенти	Брой пациенти с хипоехогенни лезии
21 GS<6	4 19.04% от пациентите с GS<6
GS 7 9	4 44.44% от пациентите с GS 7
GS8-10 7	6 85.71% от пациентите с GS8-10
37 пациенти общо с ПК	14 пациенти с ПК и хипоехогенна лезия

Графично представяне на данните от Таблица 23:



Фигура 31: Пациенти с ПК и хипоехогенни лезии са със съответен GS и процент от всяка група, разделена по GS резултат.

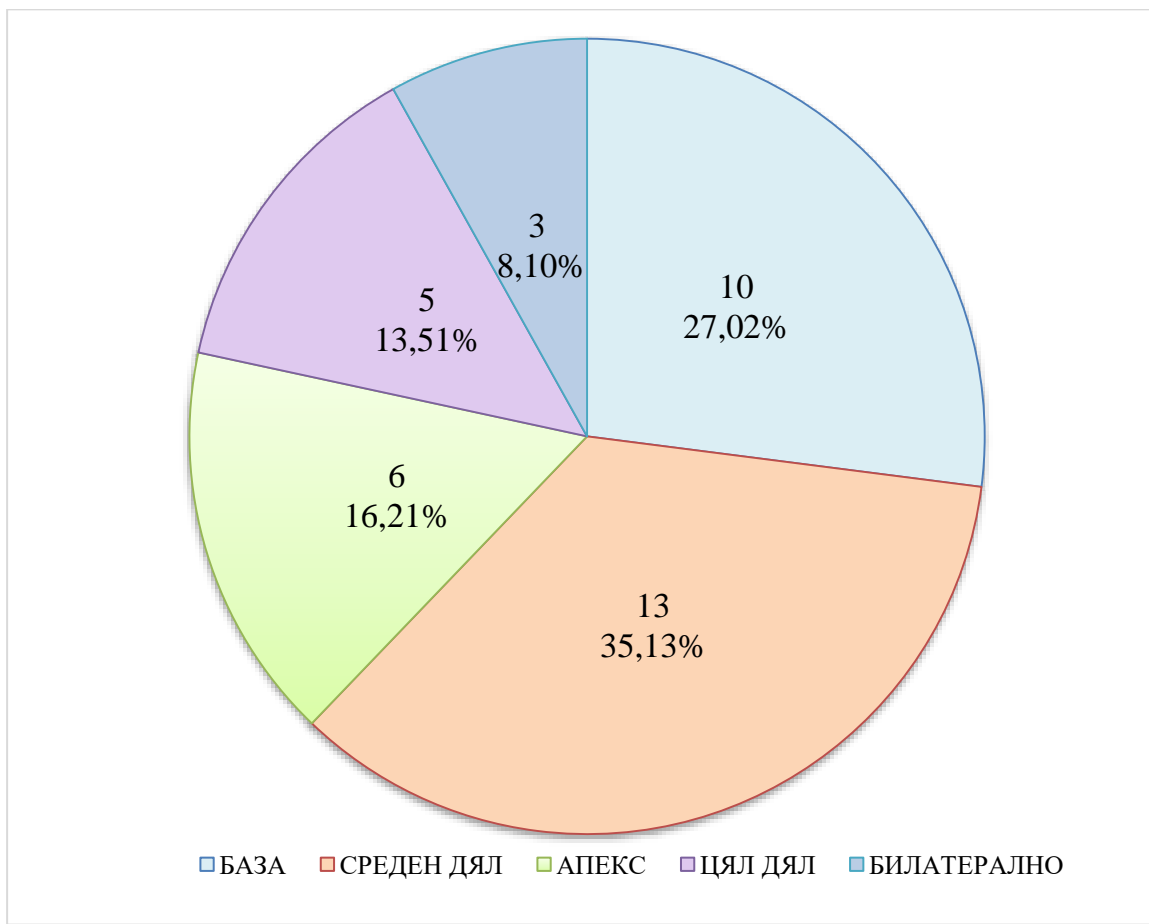
5.1.4. Разпространение на ПК в простатната жлеза.

След като се извършиха 107 първични ТРУС биопсии на простатата се забеляза следното разпространение на ПК в простатната жлеза.

Таблица 24: Разпространение на ПК в простатната жлеза.

Зона на простатата	Позитивни биопсии
База	27.02% 10
Среден дял	35.13% 13
Апекс	16.21% 6
Цял дял	13.51% 5
Билатерално	8.10% 3

Графично представяне на данните от Таблица 24.



Фигура 32: Разпространение на ПК в простатната жлеза.

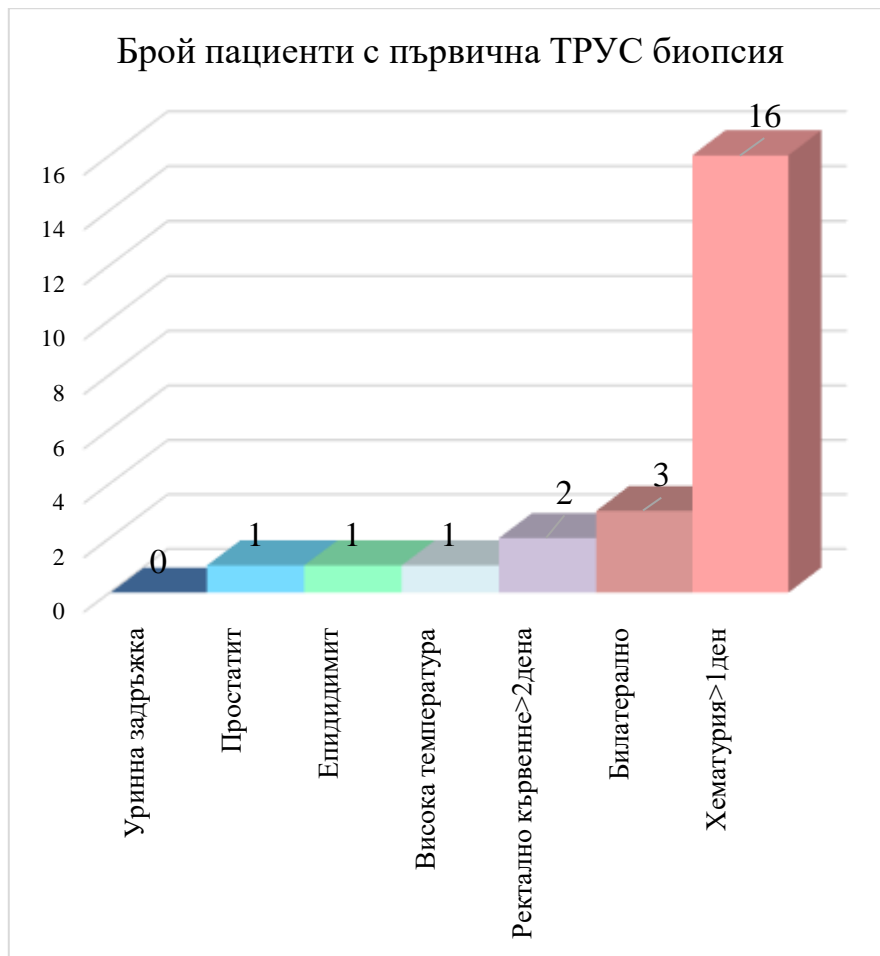
5.1.5. Усложнения при първичната биопсия.

При 21 пациента бяха наблюдавани усложнения след провеждането на първичната ТРУС биопсия на простатата или в 19.62% от биопсиите разпределени по вид на усложненията в Таблица 30.

Таблица 25: Усложнения след провеждането на първичната ТРУС биопсия

Вид усложнение	Брой пациенти с първична ТРУС биопсия
Хематурия > 1 ден	16 бр.пац./14.95% от общия брой биопсии/
Ректално кървене > 2 дена	2 бр.пац./1.86% от общия брой биопсии/
Простатит	1 бр.пац./0.93% от общия брой биопсии/
Епидидимит	1 бр.пац./0.93% от общия брой биопсии/
Уринна задръжка	0 бр.пац.
Висока температура	1 бр.пац./0.93% от общия брой биопсии/
	21 бр.пац./19.62 % от общия брой биопсии/

Графично представяне на данните от Таблица 25.



Фигура 33: Усложнения след провеждането на първичната ТРУС биопсия.

5.2. Резултати от проведената МПЯМР трансперинеална фюжън биопсия.

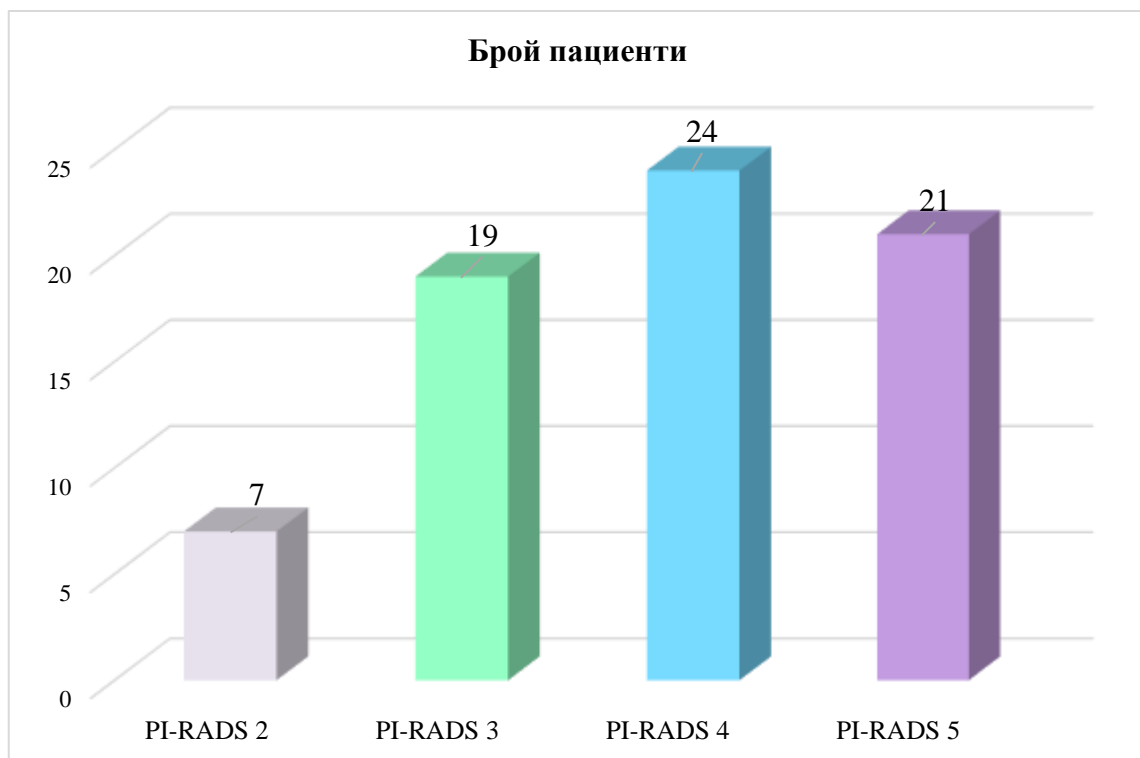
При проведената трансперинеална фюжън биопсия на 71 пациенти.

- Пациентите са с изходна средна стойност на PSA – 15.01ng/ml(от 5.2 ng/ml до 150 ng/ml);
- Средния брой на взетите при биопсията проби е 22.9 (от 10 до 35 проби).Броят на пробите взети от суспектната зона е 8.3 (от 4 до 17 проби);
- В зависимост от стойностите по PI-RADS пациентите са разпределени както следва в таблицата:

Таблица 26: Разпределение на пациентите по PI-RADS.

PI-RADS резултат	Брой пациенти
PI-RADS 2	7 (9.8% от всички пациенти);
PI-RADS 3	19 (26.7% от всички пациенти);
PI-RADS 4	24 (33.8% от всички пациенти);
PI-RADS 5	21 (29.5% от всички пациенти).

Графично представяне на данните от Таблица 26 :



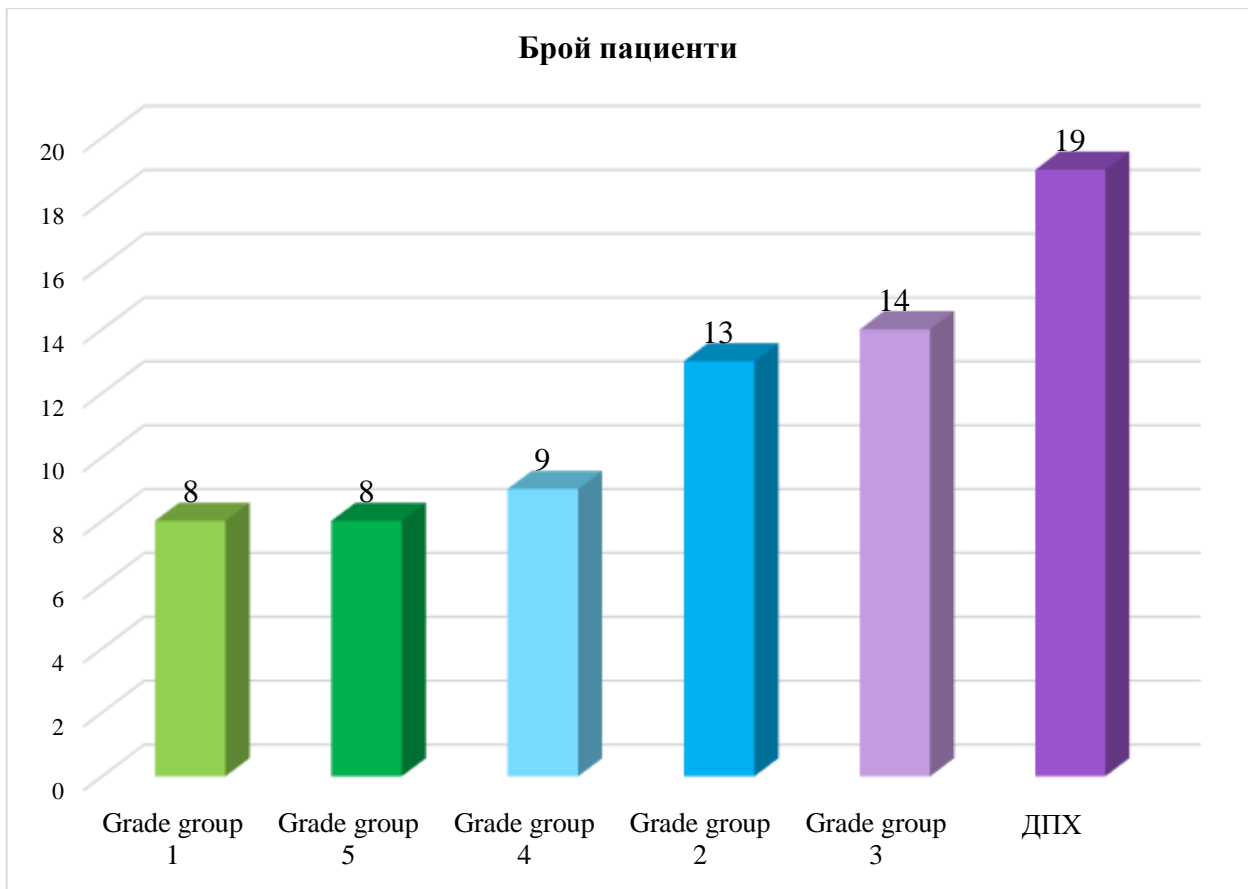
Фигура 34: Разпределение на пациентите по PI-RADS.

- средният обем на простатата беше 55.09cc (от 28cc до 105cc);
- след биопсията се получи следното разпределение на хистологичния резултат отразено в Таблица 27.

Таблица 27: Хистологични резултати.

Хистологичен резултат	Брой пациенти
ДПХ	19 (26.76% от всички пациенти).
Grade group 1	8 (11.26% от всички пациенти).
Grade group 2	13(18,30%от всички пациенти).
Grade group 3	14 (19.71% от всички пациенти).
Grade group 4	9 (12,67%от всички пациенти).
Grade group 5	8 (11,26% от всички пациенти).

Графично представяне на таблица 27:



Фигура 35: Хистологични резултати.

- При 25 пациента (35.2% от всички пациенти) се намери карцином на простатата извън маркираната зона;
- Не бяха отчетени сериозни усложнения по време или след биопсията /основно ретенция на урината/.

6. Обсъждане.

Ракът на простатната жлеза е най-често срещания рак при мъжа. Налице е ясно изразена, стабилна във времето, тенденция за повишаване на заболеваемостта в индустриалните държави, в това число и в България.

В Западна Европа все по-голям брой пациенти се откриват в стадий T1 и T2, което се дължи на подобрената диагностика свързана с рисково ориентирания скрининг, подобрената образна диагностика и биопсични техники.

В резултат на това наред с нарастващата заболеваемост се отчита постоянно спадане на нивата на смъртност.

Понижаващите се нива на смъртност се дължат както на ранната диагностика, така също и на възможността пациенти, открити в ранен стадий да бъдат напълно излекувани посредством съвременните минимално инвазивни методи на хирургично лечение и различните модалности на лъчетерапията.

Тенденциите в смъртността от рак на простатната жлеза ясно демонстрират факта, че крайъгълен камък в тази борба е диагностиката, а биопсията на простатата бихме могли да определим, като диагностичен метод от ключово значение.

Възможностите на образната диагностика включващи МПЯМР, както и PET CT gallium отварят нови хоризонти за ранна диагностика, *но не могат да заместят биопсията на простатната жлеза.*

Те обаче могат да допринесат за подобряване на точността на биопсията, за качеството на биопсичния материал и за намаляване на броя на ненужните биопсии.

Усложненията след биопсия на простатната жлеза все още предствалват клиничен проблем, особено когато се касае за инфекции, свързани с бактериемия и сепсис, както и хеморагия, водеща до остра анемия и дори нужда от хемострансфузия.

Периоперативната и постоперативна антибиотична терапия е от ключово значение за намалявана на риска от инфекции, както и извършването на трансперинаелна биопсия, особено в случаите когато е необходима повторна такава.

Решението за биопсия трябва да е съобразено с критериите и индикациите, които са посочени в дисертационния труд и са съобразени с препоръките на Европейската Асоциация по Урология от 2021 г.

От резултатите на проведените ТРУС и МПЯМР УС фюжън трансперинеална биопсии на простатата могат да се направят следните заключения:

-За метода на биопсия:

ТРУС насочената биопсия на простатата е стандарт за биопсия на простатата.

Изборът за трансректален или перинеален достъп за провеждането на биопсията не води до разлика в диагнозата на простатния карцином. Перинеалния достъп дава предимство при биопсия на апекса и предната стена на простатата.

Развитието на мултипараметричния магнитен резонанс предостави възможност за прецизиране на техниката за простатната биопсия и ефективното откриване на клинично значимия простатен карцином

MRI –таргетните биопсии имат по-високо ниво на детекция за простатния карцином в сравнение с нивото на детекция на системните биопсии. *Това е по-безопасна и по-ефективна алтернатива на стандартно навигираната само с ултразвук простатна биопсия, при която на практика има вероятност да бъдат изпуснати значими лезии и в същото време да бъде взет материал за изследване от по-малко агресивни зони на тумора.*

Това може да доведе до необходимост от повтарящи се във времето биопсии или подценяване на реалното клинично състояние на пациента.

Чрез МПЯМР УС фюжън насочената простатна биопсия се увеличава значително нивото на откриваемост и контрол върху зони на интерес и позволява да бъдат достигнати видими с мултипараметричен ЯМР тумори с изключително висока прецизност.

При първичната биопсия се провежда таргетна спрямо лезията от МПЯМР и системна спрямо простатата биопсия.

Тази технология драматично променя начина, по който се диагностицира и третира простатния карцином в наши дни.

-За фактора ДРИ/DRE/:

Повечето простатни карциноми са локализирани в периферната зона на простатата и могат да се открият при *ДРИ* когато обемът им е > или = на 0.2 мл.

Суспектно *ДРИ* при ПСА < или = 2ng/ml има позитивна прогноза в 5-30% от случаите [56], [105].

Абнормално ДРИ е свързано с повишен риск от висок Глисон скор и е индикация за биопсия.

Поради ниската чувствителност и специфичност самостоятелно ДРИ не се препоръчва като основен метод за изключване наличието на ПК.

Математическото очакване на *ДРИ/DRE/* показва, че този показател е вероятно да бъде отрицателен, отколкото положителен.

От проведените **ТРУС простатни биопсии** се потвърди :

-Пациентите с положително DRE са с по-висока вероятност да имат простатен карцином (78% от пациентите с положително DRE) като слабо агресивен карцином е открит при 39% от пациентите с положително DRE; умерено агресивен карцином е открит при 13% от пациентите с положително DRE и силно агресивен карцином е открит при 26% от пациентите с положително DRE.

-Пациентите с отрицателно DRE са с по-ниска вероятност да имат простатен карцином (23% от пациентите с отрицателно DRE) като слабо агресивен карцином е открит при 14% от пациентите с отрицателно DRE; умерено агресивен карцином е открит при 4,7% от пациентите с отрицателно DRE и силно агресивен карцином е открит при 3,5% от пациентите с отрицателно DRE.

-За фактора PSA :

Все още няма неопровержими доказателства от 1 ниво, че масовият PSA/ПСА/ скрининг намалява смъртността от простатен карцином [105]. ПСА не е специфичен за рака на простатата, поради което може да бъде повишен при доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), простатит и др. незлокачествени състояния.

Като независима променлива, PSA е по-добър предсказващ фактор за рак, отколкото ДРИ или трансректален ултразвук/ТРУС/.

PSA е постоянен параметър и при по-високи нива показва по-голяма вероятност за ПК.

Много мъже могат да имат до 23.9% ПК, въпреки че имат нисък серумен PSA от нива 2.1 -3.0 ng/ml.[55-59].

Наличието на ПК с Gleason > 7 (или ISUP стадий 2) при ниски нива на PSA, изключва оптимален праг на PSA за откриване на *неосезаеми, но клинично значим ПК*.

Проведените **ТРУС биопсии** показаха следните резултати:

-Средната стойност на PSA е най-висока при пациенти с умерено агресивен карцином и силно агресивен тумор .

-Стойностите на PSA са най-високи при пациенти с простатен карцином и при тези с простатен карцином и ХЕЗ.

При **МПЯМР УС фюжън трансперинеалната биопсия** - 44% от пациентите, диагностирани с простатен карцином, са със стойности на PSA от интервала 4,7 -10 ng/ml, а 33% от тях са със стойности на PSA от 15-150 ng/ml.

- За фактора „наличие на простатен карцином и ХЕЗ /хипоехогенни зони/“.

За сега не може да се разчита на Сивата скала при провеждане на *трансректална ултрасонография* за детекция на простатния карцином.

Простатната жлеза трябва да се изследва ехографски за *хипоехогенни зони /лезии/*.

Класическата картинана ПК е кръгла или овална хипоехогенна лезия основно разположена в периферната зона/PZ/ на простатната жлеза .

От биопсираните в много проучвания хипоехогенни лезии в простатата от 17% до 57% са малигнени.

Липсата на хипоехогенни лезии не е контраиндикация за простатна биопсия. До 39% от простатните карциноми не са видими на рутинна трансректална ехография по сивата скала.

Простатните карциноми са до 39% изоехогенни и до 1% хиперехогенни.

От резултатите на проведените биопсии могат да се направят следните заключения:

-Пациентите с положително DRE са с по-висока вероятност да имат простатен карцином (43% от пациентите с положително DRE) или карцином и ХЕЗ (43% от пациентите с положително DRE).

-Пациентите с отрицателно DRE са с по-ниска вероятност да имат простатен карцином (15% от пациентите с отрицателно DRE) или карцином и ХЕЗ (7% от пациентите с отрицателно DRE).

-За фактора PI-RADS и за фактора GradeGroups/BPH.

Препоръките на Европейската Асоциация по Урология/ EAU/от 2021 г. [105]са :

- Да не се използва mpMRI/ мултрапараметричен магнитен резонанс/ като основно скрининг средство;
- Да се използва mpMRI/ Мултрапараметричен магнитен резонанс /преди биопсия е препоръчително;
- Когато mpMRI/ мултрапараметричен магнитен резонанс/ е PI-RADS равно или повече от 3 да се комбинират *таргетни* и *системни биопсии*.

МрMRI има добра чувствителност за детекция и локализация на ПК в ISUPстадий >2,особенно при диаметър по-голям от 10мм.

На пациенти с негативен mpMRI също трябва да се извърши простатна биопсия.

Фалшиво-отрицателната честота на mpMRI за откриване на клинично значим рак е 16%.

При пациентите с МПЯМР УС фюжън трансперинеална биопсии най-често е регистриран PI-RADS4 (34%), след това PI-RADS5 (29,6%).

Корелацията между PI-RADS и GradeGroups/BPH е равна на 0,70 (налице е силна зависимост).

-От проведените МПЯМР фюжън трансперинеални биопсии:

42% от пациентите, диагностирани с простатен карцином, са с PI-RADS4 и 40% от са с PI-RADS5.

-При 88% от пациентите от GradeGroup5 е констатиран PI-RADS5, а при останалите пациенти от тази група е констатиран PI-RADS1.

-Сред пациентите с PI-RADS5 не е установено BPH и GradeGroup1.

-Сред пациентите с PI-RADS4 само при 8% е установено BPH и не е констатиран пациент с GradeGroup5.

-За фактора усложнения след биопсия :

Инфекциозните усложнения са *вторични* по честота след хеморагичните.

Най-тежкото инфекциозно усложнение след простатната биопсия е бактериалният сепсис, който, макар и рядко, може да доведе и до фатален изход.

Тежките следбиопсични инфекции се наблюдаваха в по-малко от 1% от биопсиите и може би се дължат на *повишената антибиотична резистентност*.

Сепсис се наблюдава в 0.01% от проведените биопсии.

При **МПЯМР УС фюжън трансперинеалната** биопсия най-честото усложнение е уринарна задръжка, свързана с факта че се провежда под спинална анестезия.

Приноси.

- 1. Проведено е проспективно проучване на тема биопсия на простатата при доказване на простатен карцином.*
- 2. Точно и ясно са изведени критериите за първична биопсия.*
- 3. Посочен е клиничен алгоритъм за вземане на решение за извършване на първична и вторична биопсия.*
- 4. Много детайлно е описана техниката на биопсия, което е от изключителна важност за хистопатологичната диагноза.*
- 5. Описани са и са анализирани резултатите от проведената биопсия в контекста на клиничните параметри (ПСА, обем на простатата, находка от ректалната палпация).*
- 6. В проучването за първи път се включват и пациенти след МПЯМР фюжън биопсия (по материал на Клиниката по Урология към УМБАЛ Алекснадровска).*
- 7. Направен е задълбочен преглед на литературата, като е изтъкната ролята на българските автори.*
- 8. Дисертационният труд освен научна има и практическа насоченост и би могъл да послужи като ръководство за извършване на биопсия на простатната жлеза.*

7. Изводи.

1. 12 точковата ТРУС биопсия е златен стандарт за първична биопсия на простата.

2. Позитивната находка при ДРИ(+) е абсолютна индикация за ТРУС биопсия дори и в случаи с PSA $\leq 4,0$.

3. Палпируема хипоехогенна лезия на простатата е с голям процент на вероятност за простатен карцином.

4. Въпреки че 12 точковата ТРУС биопсия е широко застъпена в световен мащаб, тя остава с висок процент усложнения.

5. Развитието на мултипараметричния магнитен резонанс предоставя нови възможности за прецизиране на техниката на простатната биопсия и ефективно откриване на клинично значимия простатен карцином.

6. Трансперинеалната биопсия е свързана с по-малко на брой и по-леки усложнения, като най-често срещаното усложнение е ретенция на урината.

7. При липса на доказан карцином при първичната простатна биопсия, провеждането на МПЯМР фюзън биопсия е метод на избор за подобряване на диагностиката на рака на простатната жлеза.

8. Установи се статистически влиянието на независимите фактори "възраст", "DRE", "PSA" и "PI-RADS" върху групата в която попада карцинома (GradeGroup или Glison).

9. Установи се статистически значима силна корелационна връзка между PI-RADS и GradeGroups/BPH (коефициентът на корелация е равен на 0,70).

10. Установено е чрез дисперсионен анализ, че влиянието на фактора PI-RADS е статистически значимо върху групата на съответния карцином-GradeGroup, в която попада пациентът.

11. Установено е чрез дисперсионен анализ, че влиянието на фактора DRE е статистически значимо върху групата на GLISON, в която попада съответния карцином.

Списък с публикациите свързани с дисертационния труд:

1. Н.Миринчев, З.Чолакова, „Три редки случая на късно установени клапи на задна уретра при възрастни.“ Уронет,2/2019 ISSN 1312-1960
2. Н.Миринчев, З.Чолакова, „Комбинирана интратенална хирургия при дългосрочна комплицирана уретеролитиаза.“, Уронет,2/2020 ISSN 1312-1960
3. Н.Миринчев, З.Чолакова, „Миниинвазивно перкутанно лечение с аспирационен шафт при пациент с пионефроза след тригономоклостомия“, Уронет,2/2020 ISSN 1312-1960
4. В.Йотовски, В.Василев, М.Милушев, Цв.Лазаров, Н.Миринчев, Ал.Тимнев, Г.Иванов, В.Младенов, Пл.Димитров, Кр.Янев, М.Георгиев. “MP-трансперинеална фюжън биопсия с „КОELIS“- високотехнологична прецизност.“ Уронет,2/2020 ISSN 1312-1960
5. Vladislav Mladenov, Plamen Dimitrov, Vasil Vasilev, Svetoslav Marinov, Georgi Ivanov, Nikolay Mirinchev, Viara Tzerovska, Krassimir Yanev, Marincho Georgiev. „Risk factors for the occurrence of early postoperative urological and surgical complications After kidney transplantation from a living and cadaveric donor.“ „Доклади на БАН-2020г.“Протокол №8/29.09.2020г.