

Биопсия на простатата, съвременни методи и предизвикателства

Д-р Николай Радославов Миринчев

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 2021г.

Използвани съкращения:

РСa-/ПК/простатен карцином

ТАБ-тънкоиглена аспирационна биопсия

5-ARIs-5алфа –редуктазни инхибитори

FDA-федерална асоциация по лекарствата

PSA –/ПСА/простато-специфичен антиген

ДРИ/DRE/-дигитално ректално изследване

ПК-простатен карцином

ДПХ-доброкачествена простатна хиперплазия

ХЕЗ-хипоехогенна зона.

ТРУС/TRUS/-трансректална ултрасонография

ТУРП - трансуретрална резекция на простатата

мрMRI -/МПЯМР/-мултипараметричен ядрено-магнитен резонанс

мрMRI US fusion биопсия- мултипараметрична ядрено-магнитно резонансна

ултразвукова/МПЯМР УС/ фюжън биопсия

ISUP-Международната асоциация по урологична патология

ЕМА-Европейската агенция по лекарствата

ПИН – простатна интраепителиална неоплазия

РСА-простато-карциномен 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. Литературен обзор.....	8
2.1. История.....	8
2.2. Устройство на простатата.....	9
2.3. Рискови фактори за развитие на простатен карцином /ПК/.	14
2.3.1. Семейната история и расов /етнически/ произход.....	14
2.3.2. Диабет и употреба на метформин.....	15
2.3.3. Холестерол и употреба на статини.....	15
2.3.4. Затлъстяване.....	15
2.3.5. Диетични фактори.....	15
2.3.5.1. Алкохол.....	16
2.3.6. 5-алфа-редуктазни инхибитори (5-ARIs).....	17
2.3.7. Тестостерон.....	17
2.3.8. Други рискови фактори.....	17
2.3.9. Резюме на доказателствата и препоръки.....	17
2.4. Класификация на простатния карцином.....	18
2.4.1. Тумор, възел, метастази (TNM) класификация на ПК /Pca/.....	19
2.4.2. Патологичен скор/резултат/ по Глисън/ Gleason/.....	19
2.4.3. Хистологични видове.....	22
2.5. Методи за диагностика.....	22
2.5.1. Дигитално ректално изследване /ДРИ/.....	22
2.5.2. PSA-Простато-специфичен антиген/ПСА/.....	23
2.5.3. PSAD /ПСА плътност/.....	23
2.5.4. PSAV и PSA-DT.....	23
2.5.5. Съотношението свободен към тотален ПСА/Free/total PSA ratio/.....	24
2.5.6. Генетични изследвания за наследствен простатен карцином.....	24
▪ BRCA1 мутации.....	24
▪ BRCA2 мутации.....	25
2.5.7. Простатен карцином и биомаркери.....	26
2.5.7.1. Кръвни биомаркери/PHI/4Kscore/isoPSA/.....	26
2.5.7.2. Уринни биомаркери.....	26
2.5.8. Простатна биопсия.....	26

2.5.8.1. <i>Първична простатна биопсия.</i>	26
2.5.8.2. <i>Вторична /повторна/ биопсия на простатата след предходна първична негативна биопсия.</i>	27
2.5.8.3. <i>Сатурационна биопсия.</i>	28
2.5.8.4. <i>Места за вземане на биопсия от простатата и брой на биопсичните цилиндри.</i>	28
2.5.8.5. <i>Диагностичен ТУРП/трансуретрална резекция на простатата/.</i>	29
2.5.8.6. <i>Биопсия на семенните мехурчета.</i>	29
2.5.8.7. <i>Биопсия от/TZ/ преходната зона на простатата.</i>	29
2.5.8.8. <i>Подготовка на пациента за биопсия.</i>	29
2.5.9. <i>Образни изследвания.</i>	33
2.5.9.1. <i>ТРУС /трансректална ултрасонография/и ултразвуково базирани технологии.</i>	33
2.5.9.2. <i>Хистоскенинг.</i>	33
2.5.9.3. <i>МрMRI/ Мултипараметричен магнитен резонанс/.</i>	34
2.5.9.4. <i>mpMRI Fusion /мултипараметричен магнитен резонанс фюжън/технология.</i>	36
2.6. <i>Изводи от литературния обзор:</i>	38
3. <i>Цел и задачи.</i>	39
3.1. <i>Цел.</i>	39
3.2. <i>Задачи:</i>	39
4. <i>Материали и методи:</i>	40
4.1. <i>ТРУС биопсия.</i>	40
4.2. <i>МрMRI US fusion /МПЯМР УС фюжън/ трансперинеална биопсия.</i>	50
5. <i>Статистически методи.</i>	54
5.1. <i>Статистически анализ на проведените ТРУС първични биопсии</i>	54
5.2. <i>Статистически анализ на проведените МПЯМР УС фюжън трансперинеална биопсия.</i>	67
6. <i>Резултати.</i>	81
6.1. <i>Резултати от ТРУС биопсии на простатата</i>	81
6.1.1. <i>Диагностицирани с простатен карцином при първичната ТРУС биопсия.</i>	81
6.1.2. <i>Биопсирани с открити хипоехогенни лезии</i>	82
6.1.3. <i>Разпределение на пациентите при първична ТРУС.</i>	84
6.1.4. <i>Разпространение на ПК в простатната жлеза.</i>	87
6.1.5. <i>Усложнения при първичната биопсия.</i>	88
6.2. <i>Резултати от трансперинеалната МПЯМР УС фюжън биопсия.</i>	90

7. Обсъждане.....	94
Приноси.....	99
8. Изводи.....	100
Библиография.....	101

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 [105].

Годишно в Европа умират 92 300 пациенти от карцином на простатата [105].

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 [105].

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 част на Централна Азия, докато в Източна и Южна Европа, където беше ниска, показва стабилно увеличение [26, 27, 30].

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 рисков групи.

Все още няма неопровержими доказателства от 1 ниво, че масовият PSA/ПСА/ скрининг намалява смъртността от простатен карцином [105].

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

2. Литературен обзор

2.1. История.

За първи път документирана тъканна диагноза на простатен карцином е направена от Ferguson през 1930 г. който описва трансперинеална иглена аспирация от простатата.

Parrу и сътрудници през 1960 г. описват модифициран метод за директна трансперинеална иглена биопсия на простатата.

Трансперинеалното въвеждане на иглата в простатния възел е ставало под контрола на пръст в ректума.

Astraldis и сътрудници за първи път през 1937 г. описват трансректална дигитално контролирана биопсия на простатата.

Трансперинеалния път остава предпочитан до първата половина на 20 век, поради страх от фекална контаминация.

В модерната ера диагнозата на ПК получава голям тласък след откриването на трансректалната ултрасонография/TRUS/ТРУС/. За първи път се описва от Watanabe през 1968 г. и бързо добива популярност като метод.

ТРУС насочената биопсия измества дигитално насочената простатна биопсия.

Wever и сътрудници забелязват, че дигитално насочената биопсия пропуска повече от 50% от аденокарциномите, в сравнение с ТРУС насочената биопсия при пациенти с абнормално дигитално ректално изследване/ДРИ/ на простатата.

Hodge и сътрудници въвеждат системната секстантна биопсия и доказват с 9% по-добра детекция от ТРУС насочената биопсия при пациенти с палпаторна находка при ДРИ.

Така секстантната биопсия се превръща в стандарт.

Препоръчва се да се вземат допълнителни проби от латералните периферни зони.

Presti и сътрудници извършват вземане на 10 биопсични проби като включва 4 латерално ориентирани биопсии-по 2 от всяка страна.

Тънкоиглената аспирационна биопсия/ТАБ/ е предложена за първи път от R.Ferguson през 1930 г. и през 1960 г. намира широко приложение след публикация на Franzen [1-6,14].

Пробите при *тънкоиглената аспирационна биопсия* се вземат с помощта на водач, в повечето случаи само под дигитален контрол. Биопсичният сет се състои от спринцовка с метална ръкохватка-държач; метален водач, който се фиксира върху показалеца на хирурга и тънка игла (с дължина 22 cm и диаметър 0.2 mm), известна още като „игла на Францен”.

При вземане на ТАБ, пациентът се поставя в коляннo-лакътнo или в гинекологичнo положение, като втората позиция е за предпочитане .

С върха на показалеца си, върху който е поставен металният пръстен-водач, хирургът палпира простатата *per rectum* и фиксира участъка, който желае да биопсира. През водача се прекарва фиксираната към спринцовката игла на Францен и се пунктира суспектната зона. По време на аспирацията се извършват къси ветрилообразни движения в предно-задна посока, като при това постоянно се променя ъгълът. С това се цели да се нареже и аспирира по-богат тъканен материал.

На върха на аспирацията спринцовката се разчленява и иглата се изважда без нея. Това е необходимо, за да не се аспирира тъканен сок или чревно съдържимо от ректума при изваждането и. Асистентът впръсква съдържимото на иглата на предметно стъкло и се прави цитонамазка.

Пункционна (тру-кът) биопсия.

Рутинното въвеждане на ТРУС в урологичните клиники в началото на 80-те години на миналия век на практика *революционизира биопсичния подход при диагнозата на простатния карцином /ПК /*.

Именно той позволи въвеждането на насочена, ТРУС-контролирана, системна трансректална биопсия, която бързо измести ТАБ [1, 10, 11, 13, 16, 17, 20, 21, 23].

За това спомагат до голяма степен нововъведенията в ехографската диагностика-високочестотни трансректални трансдусери, въвеждане на Power и Colour dopler сонографията, еластографията и пр.

След подобряване на ултразвуковата диагностика през 1989г. като рутинна клинична практика се въвежда ТРУС контролиран секстантен биопсичен протокол на Hodge и сътрудници.

С подобряване на биопсичната техника се препоръчва вземането на 12 биопсични цилиндри.

Поради масовия ПСА скрининг в САЩ се провеждат до 1.3 млн. биопсии годишно.

2.2. Устройство на простатата.

Простатата се намира между шийката на пикочния мехур и урогениталната диафрагма, непосредствено пред ректума, което е идеална позиция за трансректално ултрасонографско изследване.

В основата на всички биопсични протоколи лежи концепцията за зоналната анатомия на простатната жлеза, създадена от McNeal. Според тази концепция простатата има три ясно отграничени зони:

- периферна (PZ),
- централна (CZ) и
- преходна (TZ) (фиг. №1,2 и 3).

Периферната зона заема около 70% от обема на простатната жлеза на възрастен, но сравнително млад мъж, *централната зона* – 25%, а *преходната зона* – около 5%.

Тези анатомични зони имат отделни системи от дуктуси и те се засягат диференцирано от неопластичните процеси. Простатния карцином се развива най-често в *периферната зона*, докато ДПХ най-често произлиза от преходната/транзиторна/ зона на жлезата. Като се има предвид зоналната анатомия на простатата и установения факт, че ПК в 70-80% произхожда от периферната зона на жлезата, в около 20% от транзиторната и едва по-малко от 10% от централната зона, системната биопсия на простатата включва последователно пунктиране на всички зони, емпирично установени като високо рискови.

Зоните с най-голяма честота на карциноми са:

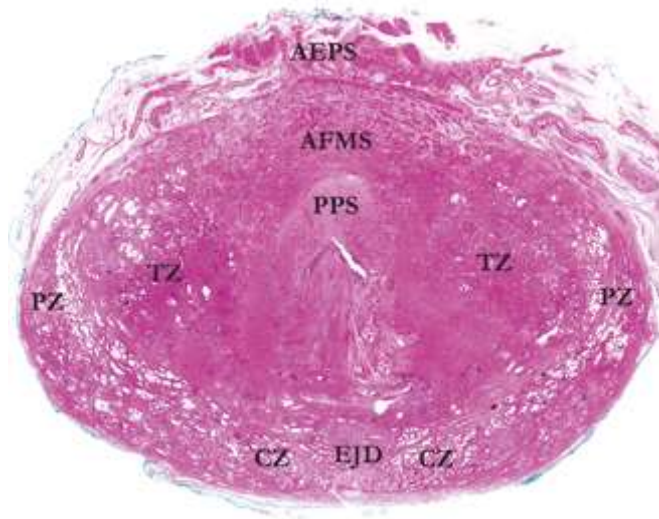
- областта на простатния апекс;
- основата на простатата;
- постеролатералната зона в близост до NVB/нервно-васкуларния сноп/.

Ето защо тези участъци задължително влизат във всички съвременни биопсични протоколи.

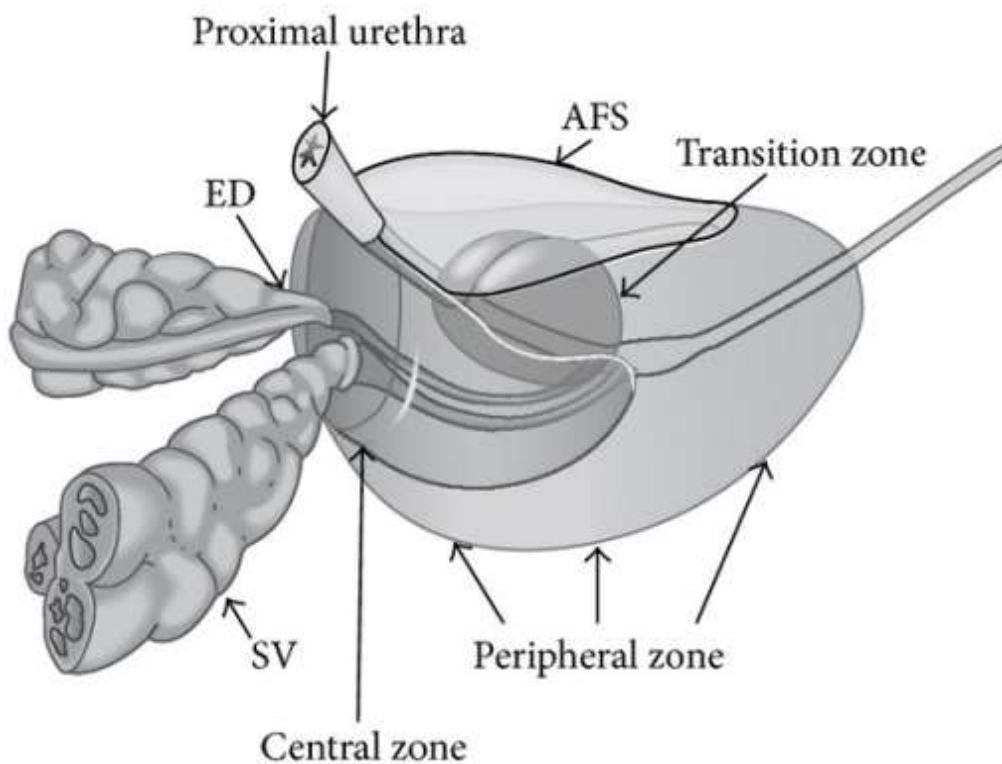
При *първичната* биопсия участъците, които се пунктират, трябва да бъдат колкото се може *по-назад и по-настрани в периферната зона на простатата*.

От всички суспектни зони, установени посредством ДРИ или ТРУС, трябва да се вземат *допълнителни биопсии*.

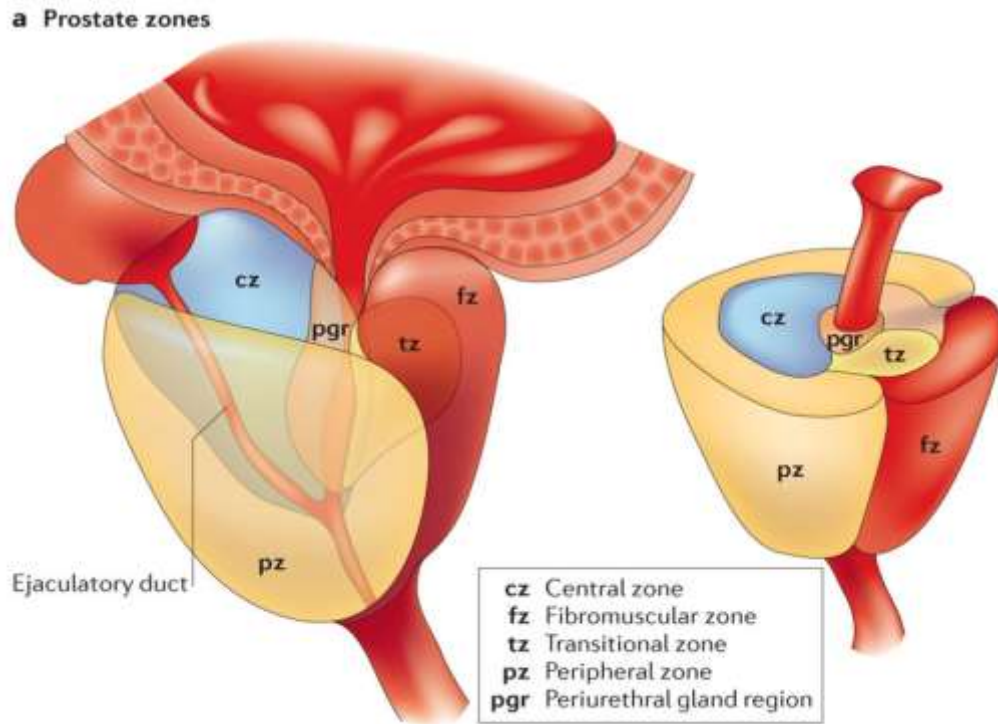
Решението се взема индивидуално, при всеки отделен пациент.



Фигура 1: Анатомичен препарат-зонална анатомия на простатата TZ-преходна зона/транзиторна/CZ-централна зона PZ-периферна зона AFMS-предна фибро-мускулна строма



Фигура 2: Зонална анатомия на простатата.
 Transition Zone-преходна зона/транзиторна/; Central Zone-централна зона
 Peripheral Zone-периферна зона; AFMS-предна фибро-мускулна строма
 SV-семенни мехурчета; Proximal urethra-проксимална уретра
 ED-еякулаторен дуктус



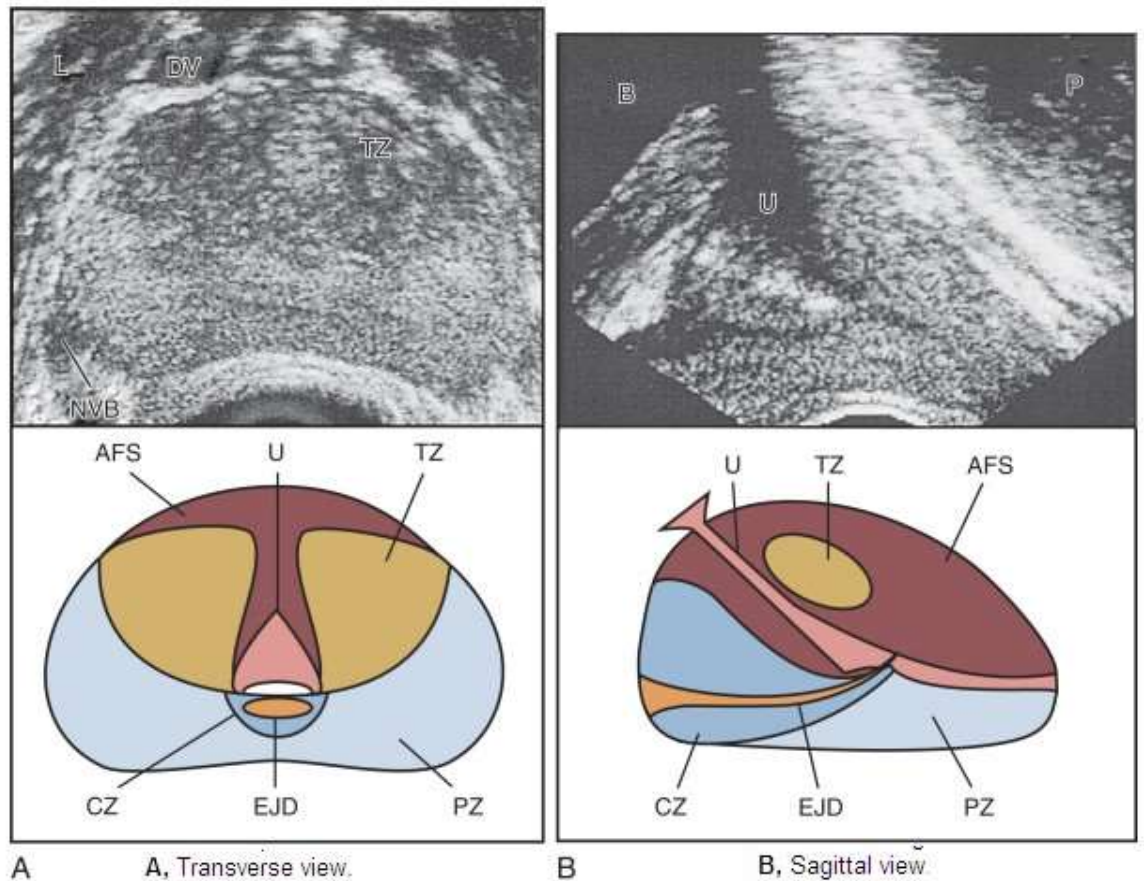
Фигура 3: Зонална анатомия на простатата.

CZ-централна зона;

FZ- фибро-мускулна зона/ AFMS-предна фибро-мускулна строма /

TZ-преходна зона/транзиторна/; PZ-периферна зона

PGR-периуретрална жлезиста тъкан; Ejaculatory Duct-еякулаторен дуктус



A, Transverse view. B, Sagittal view.
 AFS, anterior fibromuscular stroma; CZ, central zone; DV, dorsal vein complex; EJD, ejaculatory ducts; NVB, neurovascular bundle; L, levator muscles; PZ, peripheral zone; TZ, transition zone; U, urethra.

Фигура 4: Сонографско изследване на простатата и зонална анатомия на простатата.

AFS-предна фибро-мускулна строма; CZ-централна зона;
 DV-дорзален венозен комплекс; EJD-еякулаторни дуктуси;
 NVB-нервно-съдов сноп; L-леваторни мускули;
 PZ-периферна зона; TZ-преходна зона/транзиторна/;
 U-уретра

За съжаление тези зони не са сонографски разграничими.

Понякога преходната зона може да се отграничи от периферната и централна зона при жлези с ДПХ/доброкачествена простатна хиперплазия/.

Локализираните постериорно *периферна/PZ/* и *централна зона/CZ/*, от които най-често се развива аденокарцином имат хомогенна ехоструктура докато намиращата се антериорно преходна зона/ транзиторна/TZ /е по-хетерогенна.

Често калцификати разположени по „хирургичната капсула“ познати като „*сogroga amylasea*“ подобряват разграничителния план между PZ и TZ.

Малки множествени дифузни калцификати са нормална често срещана находка в простатата и са най-често признак на възрастови промени отколкото патологични структури.

По-големи калцификати, придружени със симптоми на долните пикочни пътища може да са свързани с възпаление и изискват по-задълбочено изследване и лечение.

Уретрата преминава през простатната жлеза срединно и по цялата и дължина. Уретралният лумен има хипоехогенен образ. Влакната на вътрешния сфинктер се простират от мехурната шийка, заобикаляйки уретрата, до нивото на верумонтанум. Тези мускулни влакна може да се визуализират сонографски като хипоехогенен пръстен около горния край на простатната уретра давайки и фуниеvidен вид.

Достигайки веромонтанум уретрата извива антериорно под ъгъл преминавайки през останалата част на простатата и излизайки през нейния апекс. Този ъгъл дава в сагитален план антериорно конкавно изображение на простатната уретра.

Чифтните семенни мехурчета са разположени постериорно на базата на простатната жлеза. Те имат нежен сакуларен вид и трябва да са симетрични. Нормално техните размери са 4.5 см. до 5.5 см. на дължина и 2 см. на ширина. Кистозните формации на семенните мехурчета се приемат за доброкачествени за разлика от солидните формации.

ТРУС на простатата включва:

- сканиране в сагиталната и трансверзална равнина за измерване на простатния обем;
- CZ и PZ се изследват за хипоехогенни лезии и контурни аномалии;
- изследват се и семенните мехурчета.

2.3. Рискови фактори за развитие на простатен карцином /ПК/.

2.3.1. Семейната история и расов /етнически/ произход.

Семейната история и расовия /етнически/ произход са свързани с повишена честота на ПК, което предполага генетично предразположение, но само при една малка субпопулация на мъже с ПК (~9%) има истинско наследствено заболяване.

Това се определя когато има трима или повече роднини с ПК или най-малко двама роднини имат развит ПК с ранно начало (<55 години).

Пациентите с наследствен ПК обикновено имат начало на заболяването *шест-седем години по-рано от средното начало за болестта*, но техният клиничен ход не изглежда да се различава /напр. агресивността на заболяването [105].

Мъжете с африкански етнически произход показват по-висока честота на ПК и обикновено имат по-смъртоносен ход на болестта [28], [29].

Когато японците се преместват да живеят от Япония в Калифорния, рискът от ПК се увеличава, приближавайки се до този на американските мъже [105].

Има голямо разнообразие от екзогенни и екологични фактори важни за риска от прогресиране от латентен до клиничен ПК.

2.3.2. Диабет и употреба на метформин.

Установено е, че потребителите на метформин (но не и други перорални хипогликемични продукти) имат намален риск от диагностициране на ПК [36] в сравнение с никога не използвалите метформин пациенти [105].

2.3.3. Холестерол и употреба на статини.

Мета-анализ на четиринадесет големи проспективни проучвания не показва връзката между общият холестерол (ТС), холестерол с висока плътност на липопротеини (HDL), холестерол с ниски нива на липопротеини (LDL) и риска от ПК.

Резултатите от проучването REDUCE също не показват превантивен ефект на статините върху риска от развитие на ПК [105].

2.3.4. Затлъстяване

В проучването REDUCE затлъстяването е свързано с по-нисък риск на развитие на low – grade ПК, но с повишен риск от развитие на high-grade ПК [37] [105].

2.3.5. Диетични фактори.

Диетични фактори, които са изследвани за връзката им за развитие на простатен карцином:

2.3.5.1. Алкохол.

Високият прием на алкохол, но и общото въздържание от алкохол са свързани с по-висок риск от ПК и ПК-специфична смъртност[38].

2.3.5.2. Млечни продукти.

За сега е открито ниско съотношение между нивата на *инсулиноподобния растежен фактор I* (IGF-1), високият прием на протеини от млечни продукти и рискът от ПК.

2.3.5.3. Мазнини.

Няма връзка между приема на *дълговерижни омега-3 полиненаситени мастни киселини* и ПК.

Връзката между приема на пържени храни и риска от ПК *може да съществува* [105].

2.3.5.4. Ликопен (каротини).

Наблюдавана е тенденция към благоприятен ефект на ликопена върху намаляне честотата на ПК.

В метаанализите сравняващи ликопен с плацебо, не се идентифицира значително намаляване на честотата на ПК [105].

2.3.5.5. Месо.

Мета-анализът не показва връзка между консумацията на червено или преработено месо и ПК [105].

2.3.5.6. Витамин D.

Както при ниски, така и при високи *витамин D* концентрации се наблюдава повишен риск от ПК [105].

2.3.5.7. Селен и витамин E.

Доказано е, че селенът и витамин E не повлияват честотата на ПК [41], [105].

2.3.6. 5-алфа-редуктазни инхибитори (5-ARIs).

Въпреки че изглежда, че 5-ARIs имат потенциала да предотвратяват или забавят развитието на ПК (~ 25% само за ПК с Глисън 6), това трябва да бъде преценено спрямо страничните ефекти, свързани с лечението, както и потенциала за развитие на high-grade ПК [42].

Нито един от наличните 5-ARIs не е одобрен от Европейската агенция по лекарствата (EMA) за това показание [105].

2.3.7. Тестостерон.

Хипогонадалните мъже, които получават допълнително тестостерон, не са имали повишен риск от ПК [39], [43], [105].

2.3.8. Други рискови фактори.

- Гонореята се свързва със значително повишена честота на ПК .
- Експозицията на работното място също може да играе роля.

Като заключение на мета-анализ: работата през *нощна смяна* е свързана с повишен риск (2,8%, $p = 0,030$) от развитие на ПК .

Установено е, че пилотите също имат повишен риск от диагностика на ПК.

- *Активно пушене* на цигари.

Доказано е, че пушенето на цигари е свързано с повишен риск на смърт от ПК.

- В противоречие, *вазектомията* не е свързана с повишен риск от ПК.
- Има противоречиви данни за употребата на *аспирин* или *нестероидни противовъзпалителни средства* и риска от ПК.
- Излагането на *ултравиолетови лъчи* намалява риска от ПК [45].
- Доказан е защитния ефект на обрязването от ПК.
- Доказано е ,че при по-висока честота на *еякулация* (> 21 пъти на месец спрямо 4-7 пъти) има с 20% по-нисък риск от ПК.

2.3.9. Резюме на доказателствата и препоръки.

2.3.9.1. Резюме на доказателствата:

- Ракът на простатата е основен здравен проблем при мъжете, като честотата му зависи главно от *възрастта*.

- *Генетични фактори* са свързани с риск от развитие на ПК, но текущите проучвания на редица екзогенни и екологични фактори могат да окажат влияние основно върху риска от прогресия.
- *5-ARIs* не са одобрени от ЕМА/ Европейската агенция по лекарствата / за предотвратяване на ПК.
- Приемането на *селенови или витамин-Е добавки* нямат благоприятен ефект в предотвратяването на развитието на ПК.
- При хипогонадалните мъже добавката на *тестостерон* не повишава риска от развитие на ПК.

2.3.9.2. Препоръки:

Не може да се дадат окончателни препоръки за конкретни превантивни или диетични мерки за намаляване на риска от развитие на рак на простатата.

Насоки за скрининг и ранно откриване на простатен карцином [47-51], [105].

Стратегията за ранно тестване за стойностите на ПСА /PSA/ при добре информирани мъже с повишен риск от простатен карцином е следната:

- мъже > 50 години;
- мъже > 45 годишна възраст и фамилна анамнеза за ПК; [52]
- афро-американци > 45-годишна възраст;
- мъже с ниво на PSA > 1 ng / mL на 40 години;
- мъже с ниво на PSA > 2 ng / mL на 60-годишна възраст;
- мъже носещи BRCA2 мутация на 40 годишна възраст;
- при мъже с очаквана преживяемост по-малка от 15 години *не се провежда скрининг за простатен карцином* [53].

2.4. Класификация на простатния карцином.

Целта да съществува система за класифициране на туморите е да се комбинират пациенти със сходен клиничен резултат.

Това позволява проектиране на клинични изпитания с относително хомогенни популации пациенти, сравняване на клинични и патологични данни, получени от различни болници в целия свят, и формулиране на препоръки за лечение на тези популации пациенти.

2.4.1. Тумор, възел, метастази (TNM) класификация на ПК /Pca/

Според [47], [48], [49], [105]:

T - първична тумора

- *TX* Първичният тумор не може да бъде оценен. Няма данни за първичен тумор;
- *T1* клинично неизявен тумор, който не се палтира;
- *T1a* инцидентна хистологична находка на тумора при 5% или по-малко от тъканна резекция;
- *T1b* инцидентна хистологична находка на тумор при повече от 5% от тъканната резекция;
- *T1c* тумор, идентифициран чрез биопсия с игла (например поради повишено ниво на антиген на простатата (PSA));
- *T2* тумор, който е осезаем и ограничен в простатата;
- *T2a* туморът включващ половината от един лоб или по-малко;
- *T2b* туморът включващ повече от половината от един лоб, но не и двата лоба;
- *T2c* туморът включва и двата лоба;
- *T3* туморът се простира през простатната капсула;
- *T3a* Екстракапсулно разширение (едностранно или двустранно), включващо микроскопично ангажиране на шийката на пикочния мехур;
- *T3b* туморът обхваща и семенният везикул(и);
- *T4* туморът обхваща съседни структури, различни от семенни везикули: външен сфинктер, ректум, мускули на леватор и / или тазова стена.

N - регионални лимфни възли метастази, не по-големи от 0,2 cm, могат да бъдат означени pNmi.

- *NX* регионалните лимфни възли не могат да бъдат оценени. Няма метастази на регионални лимфни възли
- *N1* метастази на регионални лимфни възли

M - далечни метастази

- *M0* няма далечни метастази;
- *M1* далечни метастази;
- *M1a* нерегионални лимфни възли;
- *M1b* кост (и);
- *M1c* друг места;

2.4.2. Патологичен скор/резултат/ по Глисън/ Gleason/.

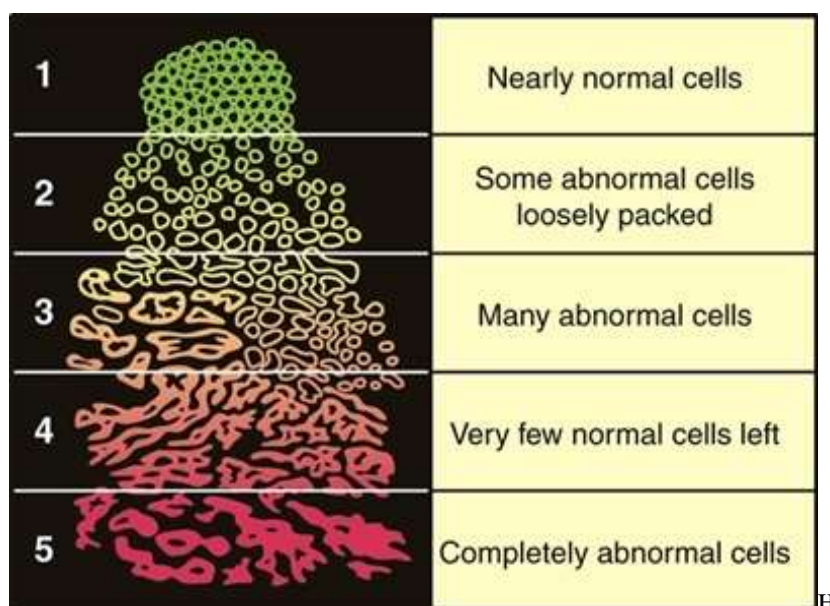
Хистологичното изследване не само доказва ПК, но и цели да определи неговата степен на малигненост.

Системата за градиране Глисън скор/фигура 5 а/ може да бъде определена само на базата на биопсичен материал/пункционна биопсия или оперативен препарат/но не и като се използва цитологичен материал получен чрез ТАБ.

Патологичния скор по Глисън/фигура 5б/ е независим прогностичен фактор характеризиращ *агресивността* на тумора и отговора му спрямо приложеното лечение.

Той предсказва риска от рецидив и е включен във всички номограми.

Скорът по Глисън представлява сборът от двата най-разпространени варианта на туморен разтеж в степен от 1 до 5. Така скорът по Глисън може да бъде от 2 до 10 като 10 е крайно агресивен, а резултат 2 е най-слабо агресивният туморен вариант.



Фигура 5 а : Системата за градиране по Глисън.

1-почти нормални клетки

2-няколко абнормални клетки/на широко групирани

3-много абнормални клетки

4-много малко останали нормални клетки

5-изцяло абнормални клетки

SCORES 2-5	SCORES 6-7	SCORES 8-10
LOW-GRADE PROSTATE CANCER	INTERMEDIATE-GRADE CANCER. MOST PROSTATE CANCERS FALL INTO THIS GROUP.	HIGH-GRADE PROSTATE CANCER

Фигура 5 б: Глисън скор /резултат/.

резултат по Глисън от 2-5-нисък грейд-слабо агресивен ПК.
 резултат по Глисън от 6-7-интермедиерен грейд-умерено агресивен ПК.
 резултат по Глисън от 8-10-висок грейд-силно агресивен ПК.

Патолога трябва винаги да съобщава освен общият резултат, така също и първичната и вторичната степен на малигненост. Ако има само една степен, то тя се удвоява.

В случай, че има и трета степен на малигненост и тя е повече от 5% от общият обем на тумора, то тази степен трябва също да бъде отразена.

Специално при пункционната биопсия най-високата степен на малигненост трябва винаги да се съобщава дори да е под 5% от биопсичния материал.

Модифицирания скор по Глисън /Таблица 1/ се състои от степента по Глисън на най-разпространения тумор плюс най-високата степен независимо от разпространението.

Важно е да се подчертае че Gleason < или = 4 не съществува при простатните биопсии.

Биопсия която не съдържа жлезна простатна тъкан може да бъде съобщена като неадекватна за поставяне на хистологична диагноза [105].

Таблица 1: Модифициран скор по Глисън от 2014 г. от Международната асоциация по урологична патология/ ISUP/.

Традиционен GS скор		Нов ISUP скор
6		1
3+4=7	3 е повече от 50%	2
4+3=7	4 е повече от 50%	3
8	снотно 4	4
9-10	4 и 5 или само 5	5

Според съществуваща международна конвенция при интерпретиране и съобщаване на резултатите от *пункционните биопсии на простатата* трябва да се използват следните ясни и разбираеми термини:

- Бенигнен процес;
- Активен възпалителен процес, *липсва малигнизация*;
- Атипична аденоматозна хиперплазия, *липсва малигнизация*;
- Грануломатозно възпаление, *липсва малигнизация*;
- Високостепенна простатна интра-епителиална неоплазия/ПИН/, *липсва малигнизация*;
- Високостепенен ПИН с атипични жлези, *суспектни за аденокарцином*;

- Фокус от атипични жлезилезия, суспектна за аденокарцином;
- Аденокарцином.

Таблица 2: Рискови групи за биохимичен рецидив на локализиран и локално напреднал простатен карцином [105].

Нисък риск	Интермедиерен риск	Висок риск	
PSA < 10 ng/mL и GS < 7 (ISUP стадий 1) и с T1-2a	PSA 10-20 ng/mL или GS 7 (ISUP стадий 2/3) или с T2b	PSA > 20 ng/mL или GS > 7 (ISUP стадий 4/5) или с T2c	всяко PSA всяко GS с T3-4 или с N+ всеки ISUP стадий с T3-4 или с N+
локализиран ПК	локализиран ПК	локализиран ПК	локално напреднал ПК

PSA-простатоспецифичен антиген;

GS-Глисон скор;

ISUP-международна асоциация по урологична патология [105].

2.4.3. Хистологични видове.

Над 95% от карциномите на простатата са аденокарциноми.

2.5. Методи за диагностика.

2.5.1. Дигитално ректално изследване /ДРИ/.

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.

2.5.2. *PSA-Простато-специфичен антиген/ПСА/.*

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, ПСА е по-добър предсказващ фактор за рак, отколкото ДРИ или трансректален ултразвук/ТРУС/.

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

Много мъже могат да имат ПК, въпреки че имат нисък серумен PSA [55-59].

Таблица 3 показва наличие на ПК с Gleason > 7 (или ISUP стадий 2) при ниски нива на PSA, което изключва оптимален праг на PSA за откриване на неосезаеми, но клинично значим ПК.

Таблица 3. Наличие на ПК с Gleason > 7 (или ISUP стадий 2) при ниски нива на PSA

ПСА ниво (ng/mL)	Риск от ПК (%)	Риск от ПК с Gleason > 7 (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

2.5.3. *PSAD /ПСА плътност/.*

ПСА плътност е нивото на серумния ПСА разделено на определения чрез ТРУС обем на простатата.

При по-високи стойности на ПСА плътност простатния карцином е по-изразен клинично.

При PSAD по-голямо от 0.15ng/ml/cc е съмнително за простатен карцином. PSAD има сензитивност 75% и чувствителност 44%.

2.5.4. *PSAV и PSA-DT.*

Има 2 метода за измерване ПСА кинетиката:

- ПСА скорост /PSAV/-абсолютното годишно покачване на ПСА в ng/ml/година.

- ПСА удвояване/PSA-DT/-измерва експоненциалното увеличение в серума на ПСА за време.

ПСА скорост и ПСА удвояване може да *имат прогностична роля, но ограничено диагностично значение* [105].

2.5.5. Съотношението свободен към тотален ПСА/Free/total PSA ratio/.

Съотношението свободен към тотален ПСА може да се използва за разграничаване на ДПХ от простатен карцином. Това съотношение стратифицира риска от простатен карцином при мъже с тотален ПСА 4-10нг/мл и с негативно ДРИ.

Простатен карцином е открит с биопсия при 56% у пациентите със свободен/тотален ПСА <0.10, но само в 8% със свободен/тотален ПСА>0.25нг/мл.

Съотношението свободен/тотален ПСА има клинично значение само ако тоталния ПСА е >10нг/мл. или може да се използва за проследяване на доказан простатен карцином [54], [105].

2.5.6. Генетични изследвания за наследствен простатен карцином.

Генни мутации може да са причина за повишена агресивност на простатния карцином.

BRCA1 и BRCA2 мутациите се появяват при 0.2%до 0.3% от човешката популация. Доказват се чрез провеждане на генетично соматично тестване от туморната тъкан и кръвта и слюнката на пациента.

BRCA1 и BRCA2 гените кодират белтъци, които участват в контрола и поправката на двойноверижни скъсвания в ДНК. Това са т.н. тумор супресорни гени.

Когато те не функционират нормално поради мутации в тях, настъпва генетична нестабилност, натрупване на много мутации в други важни гени, което води до неконтролиран растеж и делене на клетките.

Герминативните мутации в BRCA гените се унаследяват, като вероятността за предаване в поколението е 50%. Носителството на мутацията повишава риска за развитие на заболяването, като вероятността за това варира в зависимост от вида на мутацията и други фактори на средата.

- *BRCA1 мутации.*

Генът BRCA1 съдържа инструкции за производството на белтък, който играе ролята на тумор-супресорен фактор. Тумор-супресорните фактори

предотвратяват безконтролните растеж и делене на клетките. Белтъкът BRCA1 е свързан с поправката на увредени гени. Тези увреждания могат да се причинят от йонизиращи лъчения, различни фактори на външната среда и по време на подготовката на клетките за делене. По този начин белтъкът BRCA1 играе ключова роля в поддържането на стабилността на клетъчния генетичен материал.

Мутациите на BRCA1 повишават и риска от рак на простата, панкреаса, дебелото черво, жлъчните пътища.

Наблюдава се висок леталитет от ПК сред носителите на тази мутация. Тя се открива в 12% от мъжете с метастатичен ПК.

- *BRCA2 мутации.*

Генът BRCA2, също както BRCA1, дава инструкции за производството на белтък, който е тумор-супресорен фактор. Освен ролята на стабилизатор на клетъчната ДНК, BRCA2 белтъкът помага за цитокинезата – етапът от клетъчното делене, когато цитоплазмата, заобикаляща клетъчното ядро, се разделя на две самостоятелни дъщерни клетки.

Мутациите на BRCA2 са свързани с повишен риск от рак на гърдата, както при жените, така и при мъжете. Хората с дефектен BRCA2 могат да развият и редица други онкологични заболявания. Моделът на унаследяване е същият като при BRCA1.

Мутациите на BRCA2 се откриват до 12 % от мъжете с метастатичен ПК и в 2% от мъжете с ранно развитие на ПК.

На генетично тестване подлежат*:

- мъже с метастатичен ПК;
- мъже с висок риск от развитие на ПК и наличие на член от
- семейството с ПК развил се преди 60г.възраст;
- наличие на множество членове от фамилията с диагноза ПК и членове починали от ПК;
- наличие на фамилна история за висок риск от генна мутация или фамилна история за множество злокачествени заболявания във фамилията.

*/необходима е генетична консултация преди изследването/ [105].

2.5.7. Простатен карцином и биомаркери.

2.5.7.1. Кръвни биомаркери/PHI/4Kscore/isoPSA/

Налични са множество измервания на каликреините в серума и плазмата като:

- *PHI-prostate Health Index test* който комбинира свободен ПСА, тотален ПСА и про-ПСА изоформа;
- *4K/four kalikrein test* – измерва свободен, интактен, тотален ПСА и каликреинподобна пептидаза 2 като допълнение към възрастта и ДРИ преди биопсията;

И двата теста имат за цел да намалят ненужните простатни биопсии при тествани за ПСА мъже.

- ISO PSA-теста се фокусира основно върху структурата на ПСА и настъпилите структурни промени.

2.5.7.2. Уринни биомаркери.

Простато-карциномен антиген 3 /PSA3/—това е простато-специфичен микро РНК биомаркер, който се изследва в уринния седимент след простатен масаж при ДРИ.

PSA3 нивото се повишава с увеличаване обема на ПК.

Уринния тест Progenza за PSA3 може да се използва да се прецени нуждата от повторна биопсия при първична негативна биопсия [105].

2.5.8. Простатна биопсия.

2.5.8.1. Първична простатна биопсия.

Нуждата за простатна биопсия се основава на нивото на ПСА, други биомаркери и / или суспектно ДРИ и/или образно изследване.

Възрастта на пациента, потенциалната коморбидност и терапевтичните последствия също може да се имат предвид при заплануване на простатна биопсия.

Самостоятелно само повишено ниво на ПСА не трябва да означава моментална биопсия.

Желателно е да се повтори ПСА след няколко седмици в същата лаборатория при стандартни условия-без еякулация, манипулации и уринарни инфекции.

Не трябва емпирично да се използват антибиотици при асимптоматични пациенти с цел намаляване нивото на ПСА.

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 [64,][65],[66].

Европейската Асоциация по Урология дава следните препоръки за оценка на риска от развитие на ПК при асимптоматични мъже:

- при асимптоматични мъже с ПСА от 2-10 ng/ml и нормално ДРИ-да се използва един от следните индикатори за биопсия с високо ниво на достоверност:

1. *Калкулатор на риска* - той включва :

- фамилна история;
- възраст;
- уринарни симптоми;
- ниво на ПСА.

2. *Образни изследвания.*

*Допуска се и допълнително провеждане на серумни, уринни и тъканно-базирани тестовете са с ниско ниво на достоверност [105].

2.5.8.2. Вторична /повторна/ биопсия на простатата след предходна първична негативна биопсия.

Индикации за повторна биопсия на простатата са:

- Покачване на нивото на ПСА с 0.2-0.3 ng/ml за 6 месеца от изходното ниво или високи нива на ПСА;
- Суспектно ДРИ на простатата - 5-30% риск за ПК ;
- Атипични малки ацинарни пролиферации/ 40% риск за ПК/;
- Обширни хай грейд простатни интраепителиални неоплазии /HGPIN/ 50% риск за ПК;
- Няколко атипични жлези непосредствено до HGPIN/PINATYP/ 50% риск за ПК;
- Интрадуктален карцином като еденична находка;

- Позитивен мултипараметричен магнитен резонанс /mpMRI/ [67-70], [105].

Таблица 4: Допълнителни изследвания след негативна първична простатна биопсия [105].

Име на теста	Субстрат на теста	Молекула	FDA одобрение
Progenza	урина след ДРИ	lncRNA PCA3	да
PHI	серум	Total, free and p2PSA	да
4Kscore Test	серум/плазма	Total, free, intact PSA, hK2	не
ConfirmMDX	ДПХбиопсия	Methylated APC, RASSF1 and GSTP1	не
Select MDX	ДРИ урина	mRNA	не

2.5.8.3. Сатурационна биопсия.

Сатурационната биопсия играе роля за максимална детекция на ПК при пациенти с висок риск за развитие на ПК и отрицателна първична биопсия.

Случаите на доказан простатен карцином със сатурационна биопсия при която се вземат >20 цилиндъра е 30-43 %.

При сатурационната биопсия има висок процент/10%/ на уринна задръжка [105].

2.5.8.4. Места за вземане на биопсия от простатата и брой на биопсичните цилиндри.

При първичната биопсия на простатата местата за вземане на биопсия трябва да са двустранно от апекса към основата на простатата колкото се може по-назад и по-латерално.

Допълнително може да се биопсират суспектни места при ДРИ и ТРУС.

За простатни жлези с обем 30-40 мл. трябва да се вземат повече от 8 биопсични проби.

Препоръчват се 10-12 проби като вземането на повече от 12 проби няма по-добра доказателствена стойност.

2.5.8.5. Диагностичен ТУРП/трансуретрална резекция на простатата/.

Счита се, че използването на диагностичен TURP вместо повторни пункционни биопсии няма клинично значение, тъй като с този метод могат да се открият не повече от 8% от туморите на простатата [105].

ТУРП не трябва да се използва като средство за детекция на простатния карцином [73].

2.5.8.6. Биопсия на семенните мехурчета.

Индикациите за биопсия на семенните мехурчета са недобре дефинирани. При ПСА стойности >15нг/мл. засягането само на едното семенно мехурче е възможно от 20-25%.

При наличие на трMRI ролята на тази биопсия е под въпрос [105].

2.5.8.7. Биопсия от/TZ/ преходната зона на простатата.

Биопсията от преходната/транзиторна/ зона на простатата при първичната биопсия има много нисък процент на откриваемост на ПК, поради което *рутинното и приложение се счита за неоправдано.*

По тази причина днес се приема, че биопсии от преходната зона на простатата трябва да се вземат *само при повторни биопсии, след първоначален негативен биопсичен резултат.* TZ биопсии трябва да се вземат в близост до срединната линия, колкото се може по-близо до уретрата и до предната фибромускуларна строма на жлезата [75], [105].

2.5.8.8. Подготовка на пациента за биопсия.

2.5.8.8.1. Чревна подготовка.

Чревната подготовка включва даването на очистително предния ден и клизми извършени в деня на биопсията[1].

2.5.8.8.2. Антибиотична терапия преди биопсия на простатата.

Преди провеждане на простатна биопсия се препоръчва приемането на *орални или интравенозно аплицирани антибиотици* .Медикаменти на избор са антибиотиците от групата на Хинолоните . Ципрофлоксацин е препоръчителен пред Офлоксацин.Терапията започва предния ден и продължава една седмица след процедурата.

По преценка допълнително може да се включи Метронидазол срещу анаеробната инфекция.

Тенденцията за повишаване на резистентността към хинолони е свързана с тежки постбиопсични инфекции.

В нашата практика използваме Цефалоспорини за профилактика [76].

Указанията, с които пациента напуска отделението, включват:

- прием на широкоспектърен антибиотик в про-дължение на още 5 дни;
- прием на обилно количество течности и поддържане на висока диуреза.

2.5.8.8.3. Положение на пациента.

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

Гинекологичната позиция(или положение за литотомия) се предпочита при провеждане на перинеална биопсия.

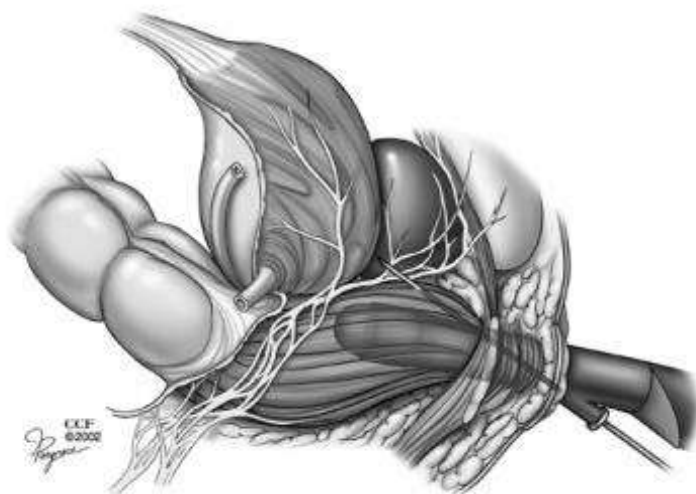
2.5.8.8.4. Локална анестезия преди провеждането на биопсия на простатата.

Съществуват два основни метода на локална анестезия:

- инстилация на анестетичен гел в ректума;
- перипростатен блок с локален анестетик:

Перипростатният блок с локален анестетик под ехографски контрол се счита за метод на избор.

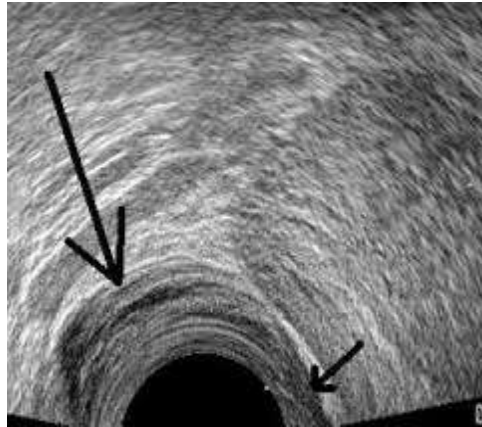
Анестетика - 5мл Лидокаин 1% се инжектира със спинална игла дълга 18см. в зоната на съдово-нервния сноп двустранно/фигура 6/.Тази зона е разположена между заднолатералната основа на простатата и семенните мехурчета.



Фигура 6: Перипростатен блок с локален анестетик

Допълнително се инжектира още по 2 мл. 1% Лидокаин парамедиално от двете страни в областта на простатния апекс.

Появата на хипоехогенен участък оприличаван от Nash като „връх на Еверест“ /Фигура 7/ между семенното мехурче и заднолатералната част на основата на простатата свидетелства че блокът е постигнат [77], [78].



Фигура 7: Хипоехогенен участък - „връх на Еверест“.

2.5.8.8.5. Усложнения след простатна биопсия.

Усложненията след простатна биопсия биха могли да се сведат до минимум, ако се вземе изчерпателна анамнеза от пациента за наличие на други придружаващи заболявания, използване на антикоагуланти и антиагреганти, наличие на импланти, алергии към храни и лекарства. Пациентите изрично трябва да се питат за наличие на прояви на остър простатит, което се явява противопоказание за биопсия. Уголемената простата, овладяната вече уроинфекция, предшестващите биопсии, наличието на малигнено заболяване, болка и хематурия по време и след простатна биопсия не водят до увеличаване риска от усложнения. Преди извършването на простатната биопсия е необходим разговор с пациента с подробни разяснения за процедурата, начина на нейното извършване, вида на анестезията и предполагаемите усложнения.

Този разговор трябва да завърши с подписването на информирано съгласие.

Приемът на индиректен антикоагулант трябва да бъде временно спрян няколко дни преди процедурата, като INR трябва да бъде под 1.3.

Други антикоагуланти, антиагреганти и антитромботични медикаменти, като аспирин, нестероидни противовъзпалителни средства, clopidogrel (Plavix) и др. трябва да бъдат спрени една седмица преди биопсията. Големи хемороидални възли и наличието на фисури или проктит увеличават риска от постоперативна ректорагия [76-79].

2.5.8.8.5.1. Ректоразия.

Нормално след биопсия на простатата има минимално кървене по водача с трансдюзера, а след изваждането му и от ректума.

Простатната жлеза е шокогенна зона и с цел избягване на вегетативни реакции е желателно пациента да остане в легнало положение за няколко минути след което първо да седне, а после да се изправи преди да се раздвижи [76-79].

2.5.8.8.6.2. Инфекциозни усложнения

Инфекциозните усложнения са втори по честота след хеморагичните. Рутинното използване на антибиотична профилактика доведе до рязко намаляване на честотата на бактериемията след биопсия на простатата (достигаща преди до 60-70%) и до спад (под 1%) на честотата на по-сериозните инфекциозни усложнения, като *сепсис, остър простатит, остър епидидимит и орхиепидидимит*.

Най-тежкото инфекциозно усложнение след простатна биопсия е бактериалният сепсис, който, макар и рядко, може да доведе и до фатален изход. Сепсисът и последствията от него могат да бъдат предотвратени, като рано се диагностицират неговите първи симптоми.

Симптоматичните инфекции се причиняват най-вече от *Escherichia coli*, следвана от: *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Bacteroides fragilis* [76-79].

Най-честите усложненията при провеждане на простатната биопсия са следните:

Хематоспермия	37.4%
Хематурия > 1 ден	14.5%
Ректално кървене < 2 дена	2.2%
Простатит	1.0%
Температура > 38.5° C	0.8%
Епидидимит	0.7%
Ректално кървене > 2 дена	0.7%
Уринарна задръжка	0.2%
Други усложнения налагащи хоспитализация	0.3%

Тежките следбиопсични инфекции се докладват 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 [105].

2.5.9. Образни изследвания.

2.5.9.1. ТРУС /трансректална ултрасонография/и ултразвуково базирани технологии.

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.

Също така няма доказателства за по-добра диагностична стойност на насочени под ТРУС прицелни биопсии от системните биопсии.

ТРУС с или без мултрапараметричен магнитен резонанс /mpMRI/ *не може да диагностицира простатен карцином без простатна биопсия.*

Навлизането на соноеластографията и ултразвук с контрастно усилване са още в експериментален период.

2.5.9.2. Хистоскенинг.

Хистоскенинг е система за тъканна диференциация с 3D навигация, предоставяща на уролога незаменима визуална информация.

Чрез трансректално ултразвуково изследване апаратът „разпознава“ зоните с изменени тъкани и ги оцветява в червено.

Урологът има пряка видимост чрез ултразвуковото изображение, както и схема на изменените зони, която специализираният софтуер създава автоматично. Това дава възможност за изключително точно определяне на процесите, довели до тъканните изменения и свежда до минимум вероятността от грешки.

2.5.9.3. *МрMRI/ Мултипараметричен магнитен резонанс/.*

Мултрапараметричния магнитен резонанс има няколко функционални добавки към T1 и T2 изображенията на магнитния резонанс /MRI/.

Тези добавки включват:

- Динамично контрастно усилване /DCE/-инжектира се контрастен агент и се правят T1 сканове;
- Дифузно изобразяване/DWI/-дифузията на водните молекули се използва да генерира контраст при MR изображенията.

Чрез измерения коефициент на дифузия/ADC/може да се определи агресивността на тумора.

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

МрMRI има по-лоша чувствителност за детекция ISUP grade 1ПК.

Биопсия на простатата чрез Мултрапараметричен магнитен резонанс в реално време все още е трудно достижимо.

Теоретично мрMRI преди биопсия може да се използва по два начина:

- Първата стратегия използва да подобри детекцията на клинично значимия простатен карцином.По този начин MRI-таргетните биопсии могат да се добавят към системните биопсии в случай на позитивен мрMRI, *системните биопсии ще се проведат при всички пациенти с негативен мрMRI;*
- Втората стратегия използва мрMRI като тест преди биопсия.По този начин мрMRI таргетна биопсия/ мрMRI –ТВх/ще се направи при позитивен мрMRI резултат, а пациентите с отрицателен мрMRI резултат няма да се биопсират.

Изводи:

- На Мултипараметричния магнитен резонанс може да се разчита за доказване агресивността на тумор. Провежда се преди простатната биопсия ;
- На пациенти с негативен мрMRI също трябва да се извърши простатна биопсия.

Мултрапараметричен магнитен резонанс /мрMRI/ има добра диагностична стойност при Глисън скор>7 като според туморния обем тя е съответно [82-88] [105]:

Туморен обем	Диагностична стойност на мрMRI
<0.5ml	80%

0.5-2ml	93%
>2ml	100%

Фалшиво-отрицателната честота на mpMRI за откриване на клинично значим рак е 16%. От пропуснатите лезии, по-голямата част /65%/, са с благоприятни междинни рискове (Gleason 3 + 4 = 7), но останалите 35% от клинично значимите пропуснати лезии имат Gleason модел : 4 + 3 = 7 при 4% , 4 + 4 = 8 в 27% и 4 + 5 = 9 в 4%) [106].

2.5.9.3.1. Системата PI-RADS.

PI-RADS-prostate imaging reporting and data system /**PI-RADS**/ се отнася за структурирана схема за изследване на простатата за простатен карцином.

Позволява систематизирано изследване на лезиите на простатата открити на mpMRI и възможност да се систематизират в потенциален риск за простатен карцином /Таблица 5/.

Таблица 5: Стойности PI-RADS спрямо T2/DWI/DCE

PI-RADS:	Дефиниция:	Резултат T2/DWI/DCE:
1	много вероятно доброкачествено	3,4
2	вероятно доброкачествено	5,6
3	интермедиерно	7-9
4	вероятно злокачествено	10-12
5	много вероятно злокачествено	13-15

Предложена е през 2012 г. от Европейската Асоциация по Урогенитална Радиология/ESUR/. Създадена е да се използва преди лечение на пациентите с ПК [105].

Резултатът се поставя въз основа на mpMRI.

Резултатът е от 1 до 5 като 1 се счита за доброкачествен, а 5 високо съмнителен за малигнитет.

През 2016г.PI-RADS v2-версия 2 е създадена от Американския Колеж по Радиология/ACR/.

PI-RADS v2 категории:

PI-RADS 1: Много ниско (клинично значим рак е малко вероятно да има);

PI-RADS 2: Нисък (няма вероятност да има клинично значим рак);
 PI-RADS 3: Междинен (наличието на клинично значим рак е двусмислен);
 PI-RADS 4: Висока (вероятно е налице клинично значим рак);
 PI-RADS 5: Много висок (има голяма вероятност да има клинично значим рак)
 [106].

През 03.2019 г. се реализира PI-RADS v2,1-версия.

2.5.9.4. mpMRI Fusion /мултипараметричен магнитен резонанс фюзън/технология.

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 /MRI –ТВх/ имат по-високо ниво на детекция за простатния карцином в сравнение с нивото на детекция на системните биопсии.

След провеждане на mpMRI /мултипараметричен магнитен резонанс/ могат да се проведат:

- Когнитивни биопсии;
- Фюзън биопсии чрез използване на mpMRI fusion /мултипараметричен магнитен резонанс фюзън/ софтуер.

При пациентите при които на mpMRI се установят туморни лезии в простатата се налага извършването на простатна биопсия и хистологичното диагностициране и стадиране на тумора.

В тези случаи комбинирането на mpMRI изследване с mpMRI USfusion система за трансректална или трансперинеална простатна биопсия осигурява точно навигиране на биопсичната игла в реално време и вземане на материал за изследване точно от зоните съмнителни за карцином на простатата.

Системата за mpMRI US fusion /МПЯМР УС фюзън/ биопсия е гъвкава, съвременна навигационна платформа, която дава възможност за точно откриване на съмнителни лезии именно *чрез комбиниране на мултипараметричен ЯМР и ултразвук в реално време.*

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.

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

ЯМР УС фюжън системата интегрира специализиран софтуер в работната станция в отделението по радиология, който дава възможност на рентгенолозите да изготвят допълнителна обработка на образите от МПЯМР изследване. Вливането на информацията в работната станция в отделение по урология става бързо и лесно чрез болничната мрежа или чрез облачна функция за прехвърляне на данни.

Насоченото биопсиране на простатната жлеза значително е улеснено в наши дни чрез модерните разработки и технология на ехографската апаратура.

Чрез подходящ подбор комбинация на система, а именно система за сливане на изображенията от магнитния резонанс с високо качествено ехографски сигнал позволява точно насочване и вземане на материал.

Технологиите на сливане на образите на МПЯМР с ултразвук са критично зависими от методиката на сливане на образите, качеството на ултразвуковия сигнал на ехографската платформа.

Интегрираната система гарантира липса на загуба на качеството на данните от образа и запазва отлична разделителната способност, което е от изключителна важност за прецизността при насочването на иглата с проследяване в реално време.

Като резултат след изследването специализиран софтуер предоставя обстоен протокол за проведената процедура с цел успешно проследяване на пациента.

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

- 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 повече или равно на 3 да се комбинират *таргетни* и *системни биопсии*.

2.6. Изводи от литературния обзор:

1. Биопсията на простатата, въпреки съвременните достижения на образната диагностика към момента, е *основното диагностично средство при доказване на рака на простатната жлеза.*
2. Все още се дискутира *ролята на таргетната (прицелна) биопсия на лезии, описани от мултипараметричен ЯМР /МПЯМР/, особено при първични биопсии* и се очаква респективно да намалее броят на “mapping” биопсиите, но са необходими още рандомизирани проучвания.
3. При повторна биопсия на простатната жлеза чрез МПЯМР фюжън биопсия, *представляваща прицелна на лезиите и системна на цялата простатна жлеза,* е налице по-висока диагностична способност за ранна диагностика на рак на простатната жлеза и е метод на избор.
4. Независимо от подобрената техника на биопсия и високата резолюция на ехографските образи, *все още остава голямо предизвикателство повторната биопсия при липса на доказан карцином от първичната биопсия и нарастващ ПСА.*
5. Спорен е и въпросът *кога да се вземе биопсия при гранични стойности на ПСА.*
6. Все още няма препоръка с висока степен на доказателственост *как да намалим риска от усложнения след биопсия.*

3. Цел и задачи.

3.1. Цел.

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

3.2. Задачи:

1. Да се анализира и обобщи опита 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 постявяне 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.

4. Материали и методи:

4.1. ТРУС биопсия.

От октомври 2016 до ноември 2018 г. в урологично отделение към УМБАЛ-Бургас АД бяха извършени 107 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 -79 г.).

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

Простатния обем се изчисляваше по 3 размера и елипсоидна формула.

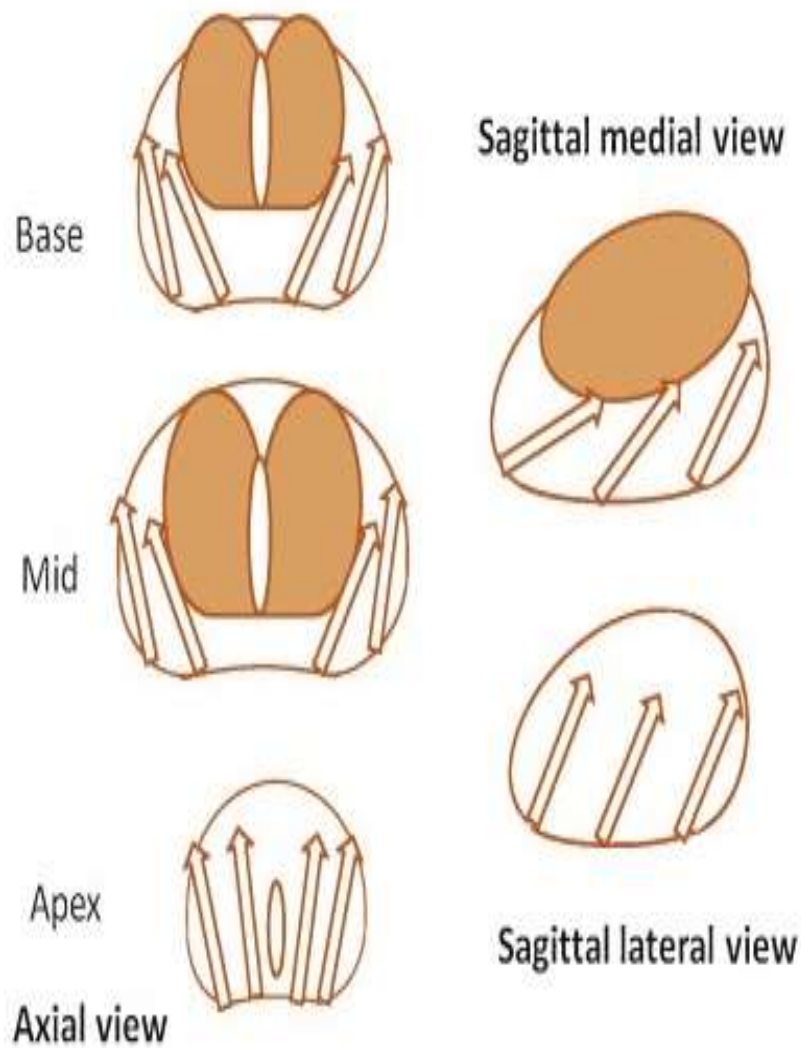
Антибиотична профилактика се провеждаше с 2-ро поколение цефалоспорин.

С индикация за *първична биопсия* бяха 107 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 6. Индикациите за *първична биопсия*

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



Фигура 8 : 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, предоствени ми като докторант към Катедрата по Урология на Медицинския Факултет към МУ София.

ТРУС Биопсия.

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

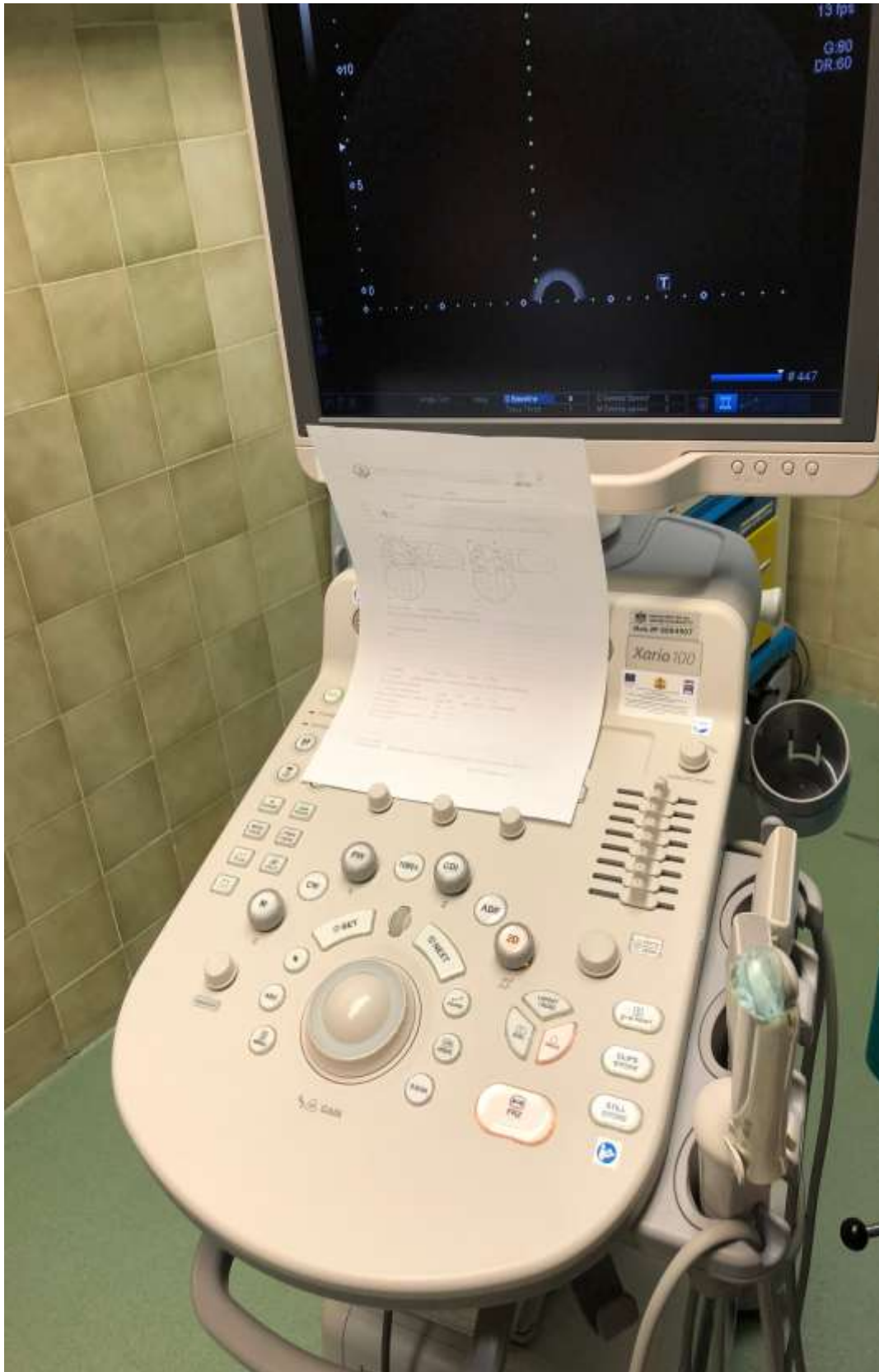
- Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100 /Фигури 9.а., 9.б., 9.в./;
- Трансректален 7,5MHz трансдюсер /Фигура 10/.



Фигура 9.а. Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100



Фигура 9.б. Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100



Фигура 9.в. Ултразвуков апарат Toshiba Xario 100



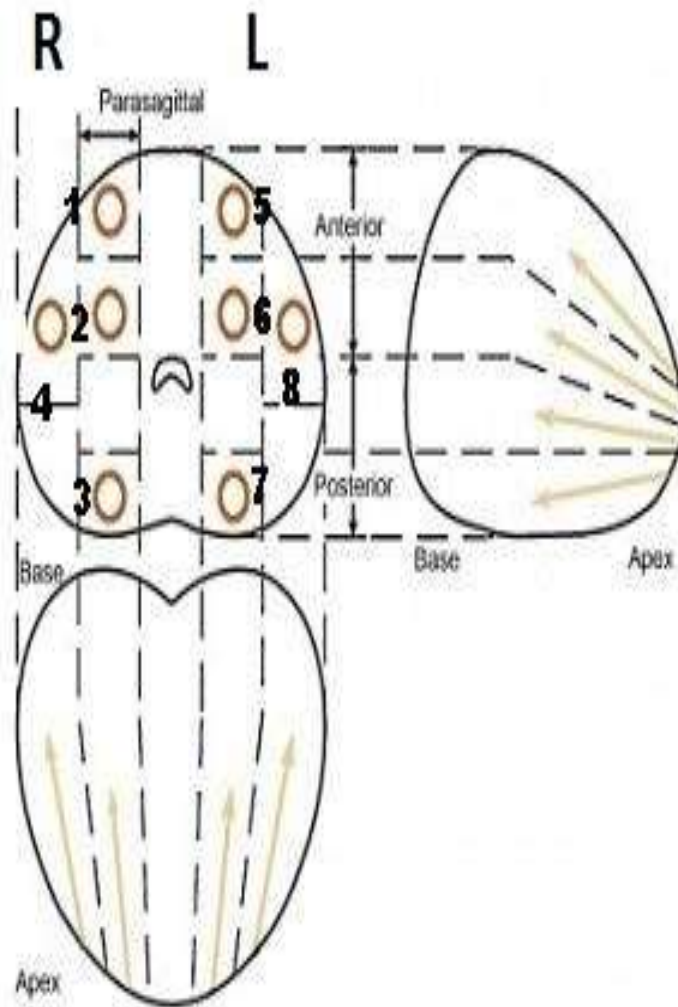
Фигура 10. Трансректален 7,5МНz трансдюсер

Име:

ИЗ:

PSA:

DRE:

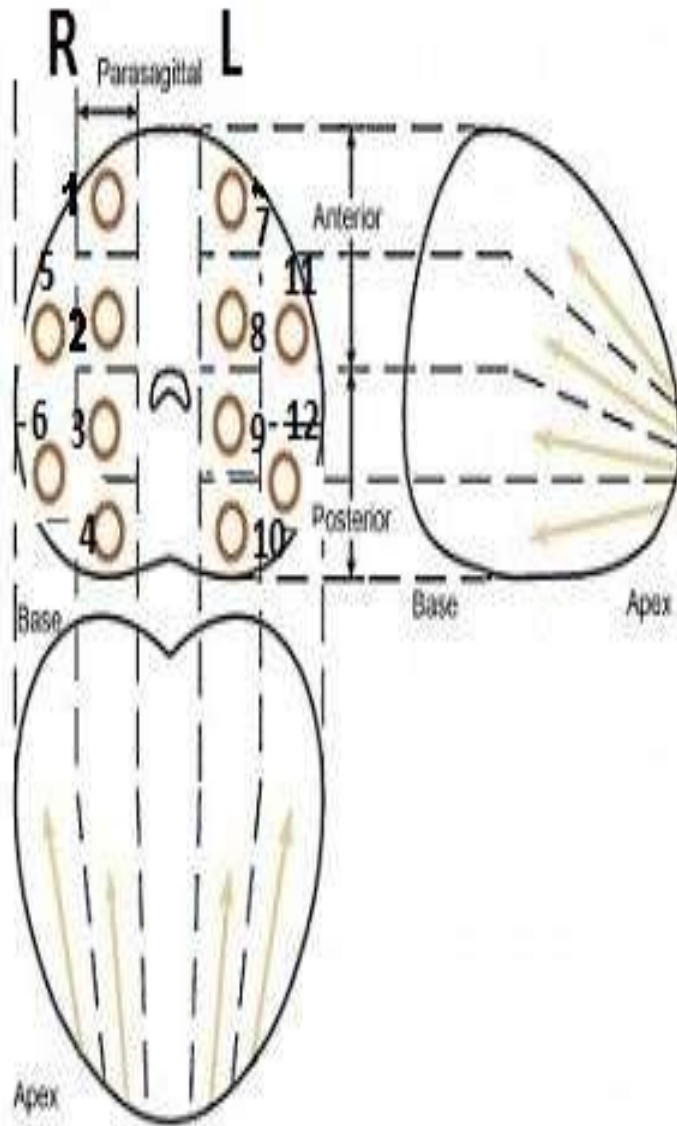
Фигура 11: Биопсичен протокол при простатен обем ≤ 40 мл.

Име:

ИЗ:

PSA:

DRE:



Фигура 12: 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 13: Биопсичен пистолет DeltaCut, PAJUNK с биопсична игла Delta Cut 18G /1.20/ x 200mm.

4.2. МрMRI US fusion /МПЯМР УС фюзън/ 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 пациентът 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 14: Система Koelis Trinity.



Фигура 15: Система Koelis Trinity. Позиция на пациента.

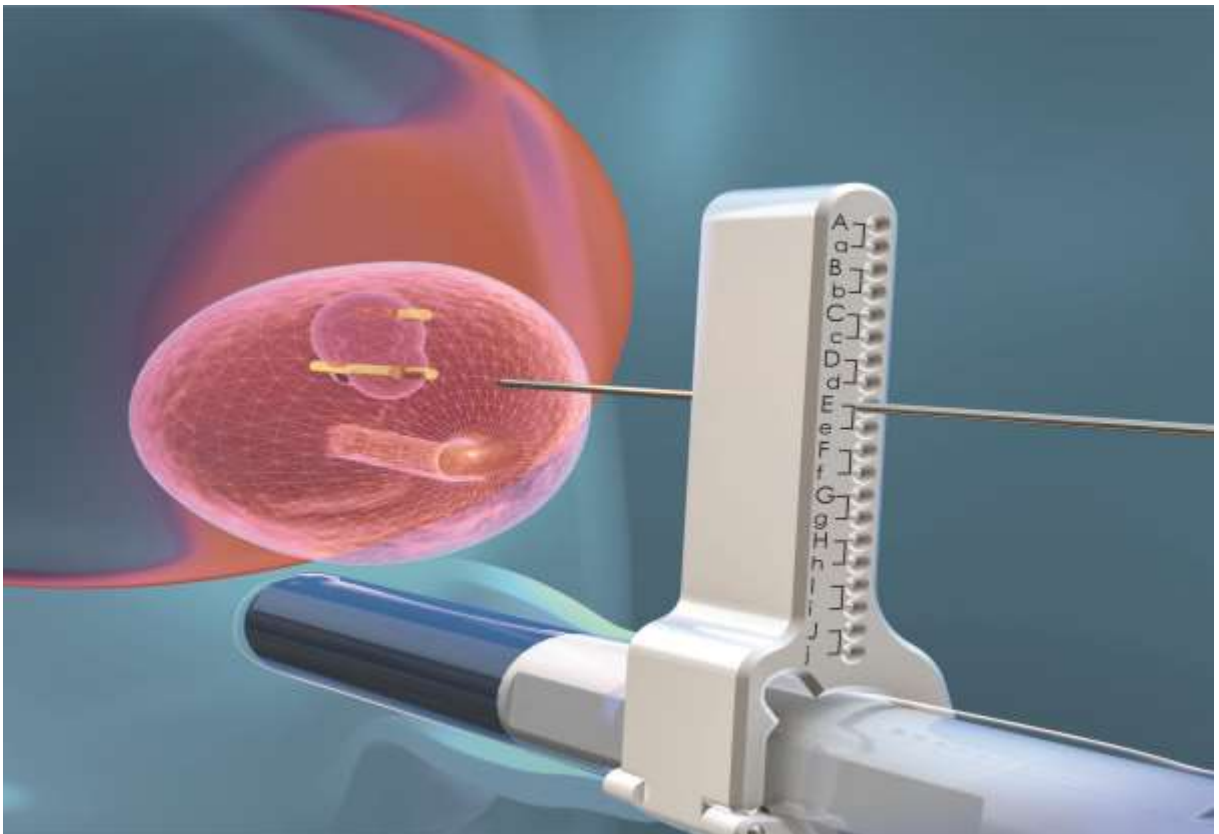


Фигура 16: Система Koelis Trinity, която разполага със патентована система за Organ – Based Tracking Fusion и в комбинация с Elastic Fusion.

За провеждане на биопсиите се използваше 18 G 200 мм. биопсична игла и биопсичен пистолет MAGNUM/BARD/- Фигура 17.



Фигура 17 : Биопсичен пистолет MAGNUM/BARD.



Фигура 18: Elastic Fusion образ система Koelis Trinity.

На Фигура 19 и Фигура 20 е представен Ректален трансдюсер от системата Koelis Trinity и фиксатор за трансректалния трансдюсер.



Фигура 19: Ректален трансдюсер от системата Koelis Trinity и фиксатор за трансректалния трансдюсер.



Фигура 20: Ректален трансдюсер от системата Koelis Trinity и фиксатор за трансректалния трансдюсер.

5. Статистически методи.

5.1. 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 [107], [108], [109]:

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:

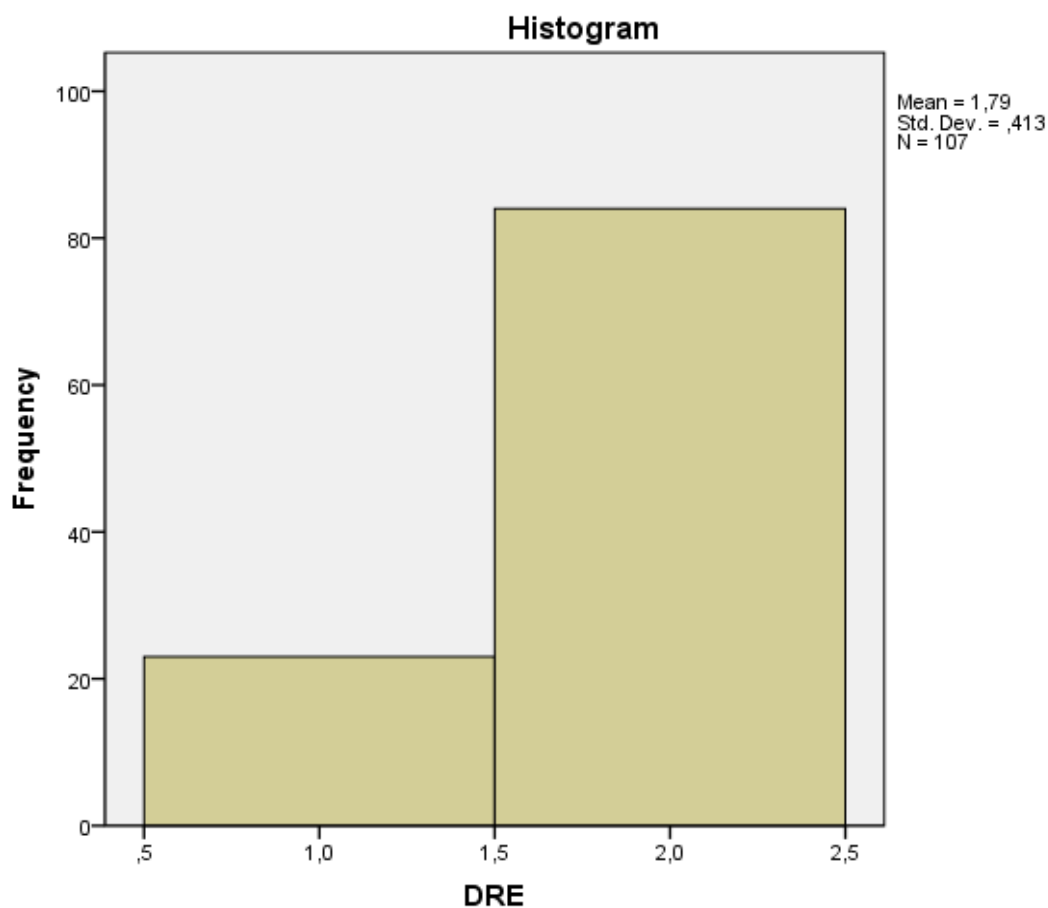
- за фактора **DRE** .

Таблица 7.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 7.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 21. Хистограма на DRE

Математическото очакване на DRE показва, че този показател е 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

върх от този на нормалното, разпределението се нарича плоско и ексцесът е по-малък от 0 [107], [108], [109].

- за фактора **PSA**

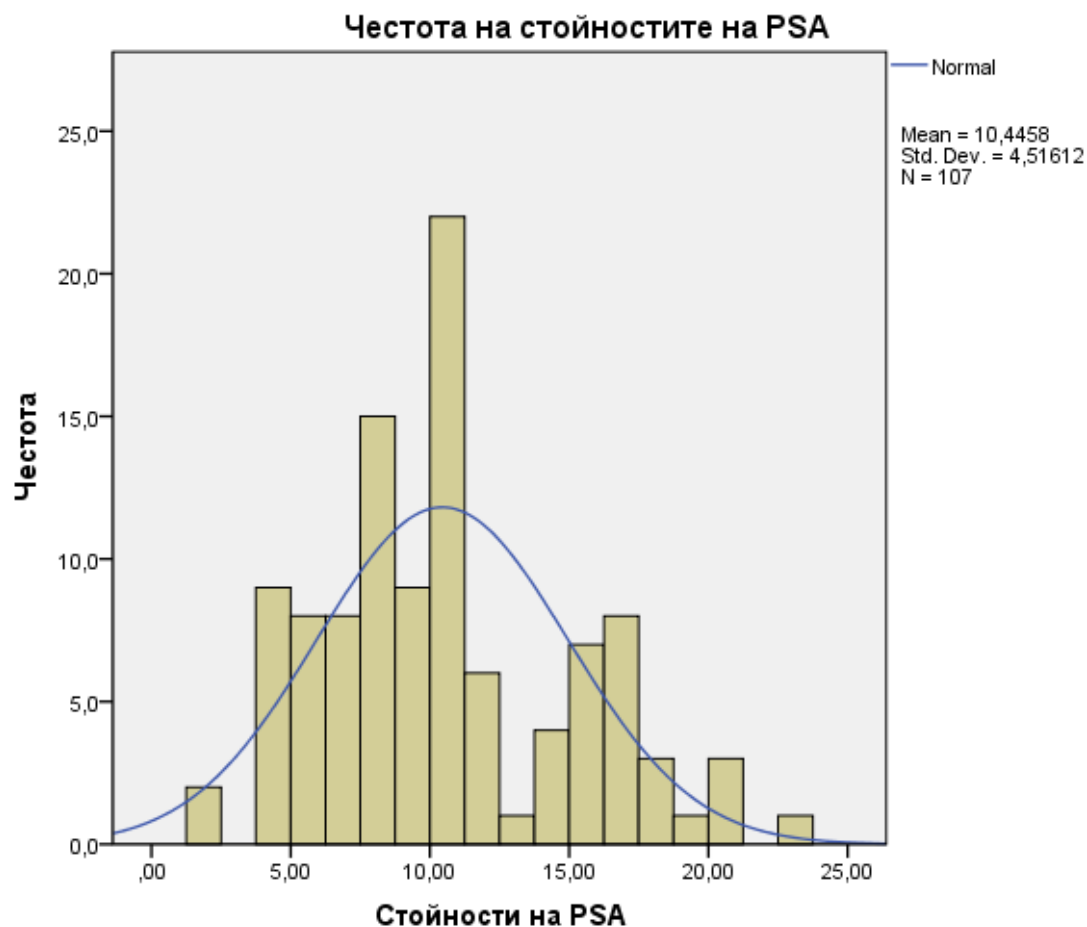
Таблица 8.а: Фактор DRE

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 8.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 22. 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.

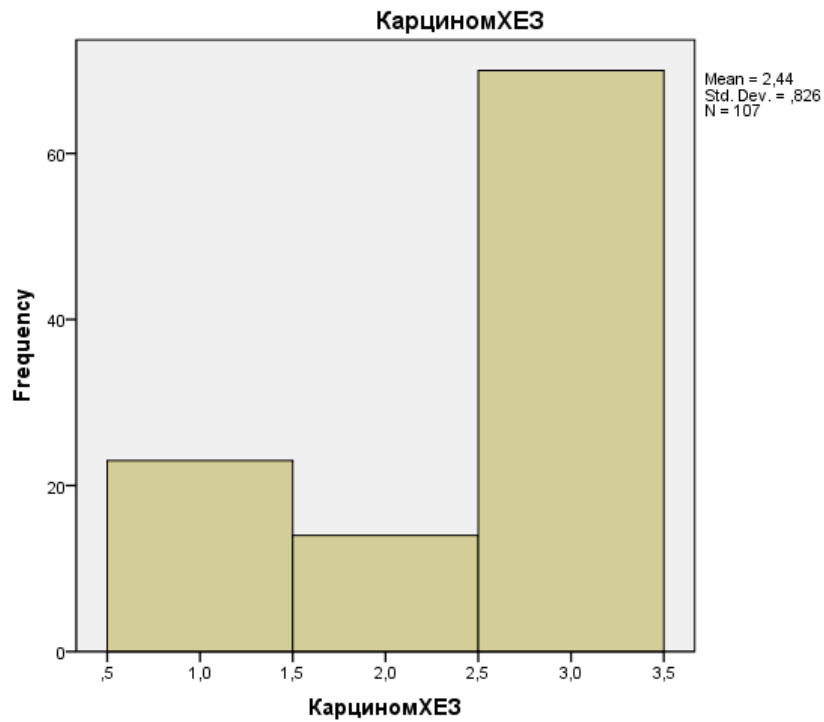
С най-голяма честота е стойността 10,45 на PSA. Около 22 пациенти от извадката имат PSA в този интервал. Математическото очакване на PSA е 10,45. Стандартното му отклонение е 4,51 т.е. извадката е разнородна.

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.

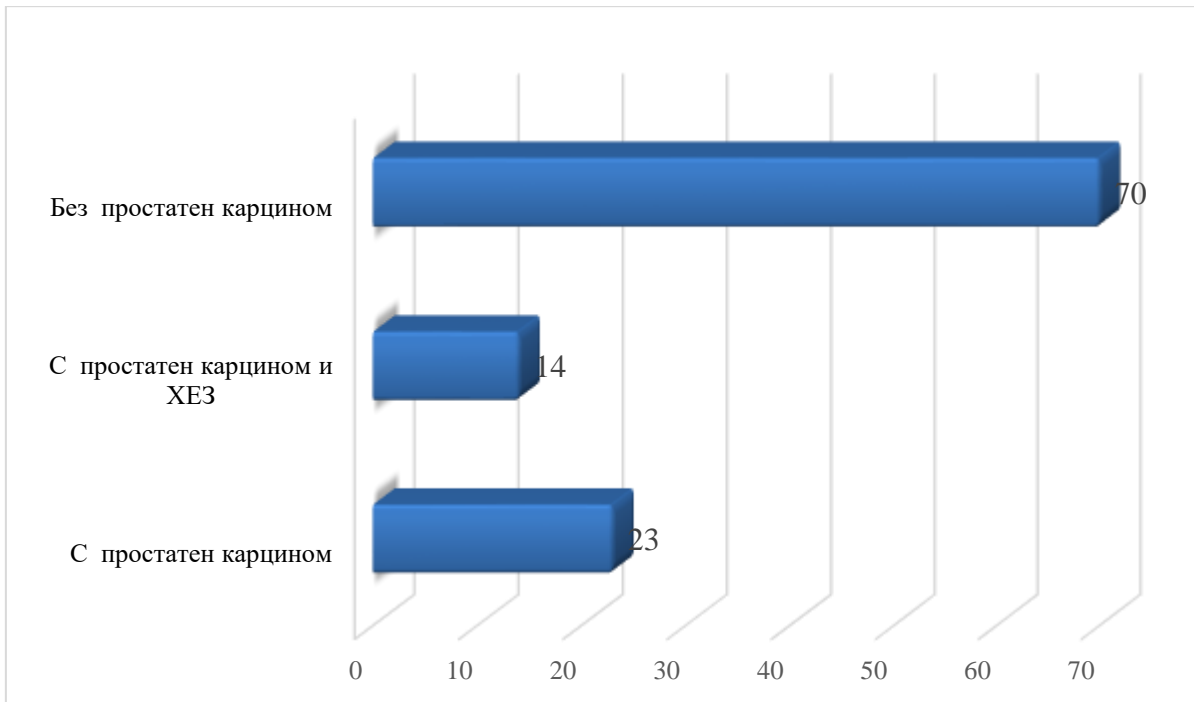
- за фактора „наличие на простатен карцином и ХЕЗ /хипоехогенни зони/“.

Таблица 9 : Наличие на простатен карцином и ХЕЗ /хипоехогенни зони/

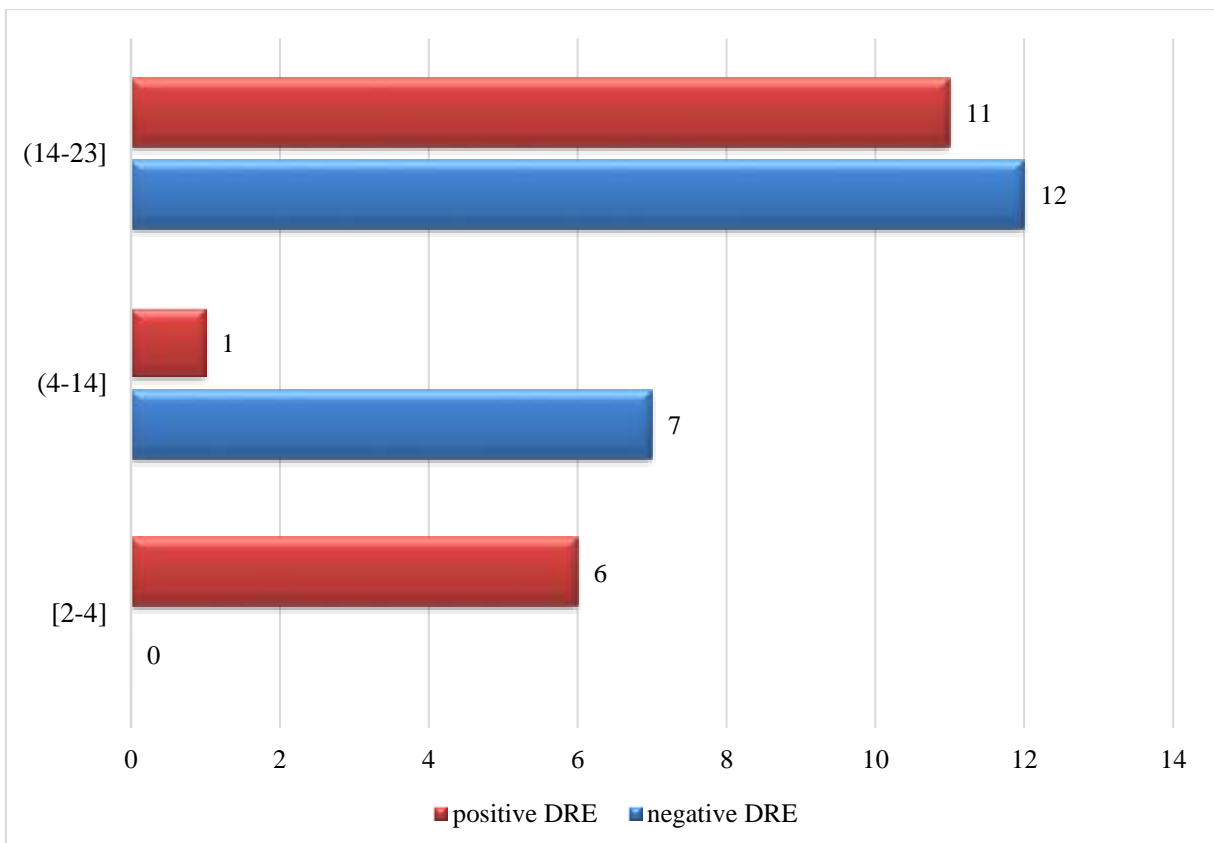
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Простатен карцином	23	21,5	21,5	21,5
	Простатен карцином и ХЕЗ	14	13,1	13,1	34,6
	Няма простатен карцином	70	65,4	65,4	100,0
	Total	107	100,0	100,0	



Фигура 23. Хистограма на простатен карцином и ХЕЗ /хипоехогенни зони/.



Фигура 24. Честотно разпределение на простатния карцином.



Фигура 25. Разпределение на простатния карцином в зависимост от стойностите на DRE и PSA.

- за видовете простатен карцином според агресивността му

Таблица 10.а: Наличие на простатен карцином според агресивността

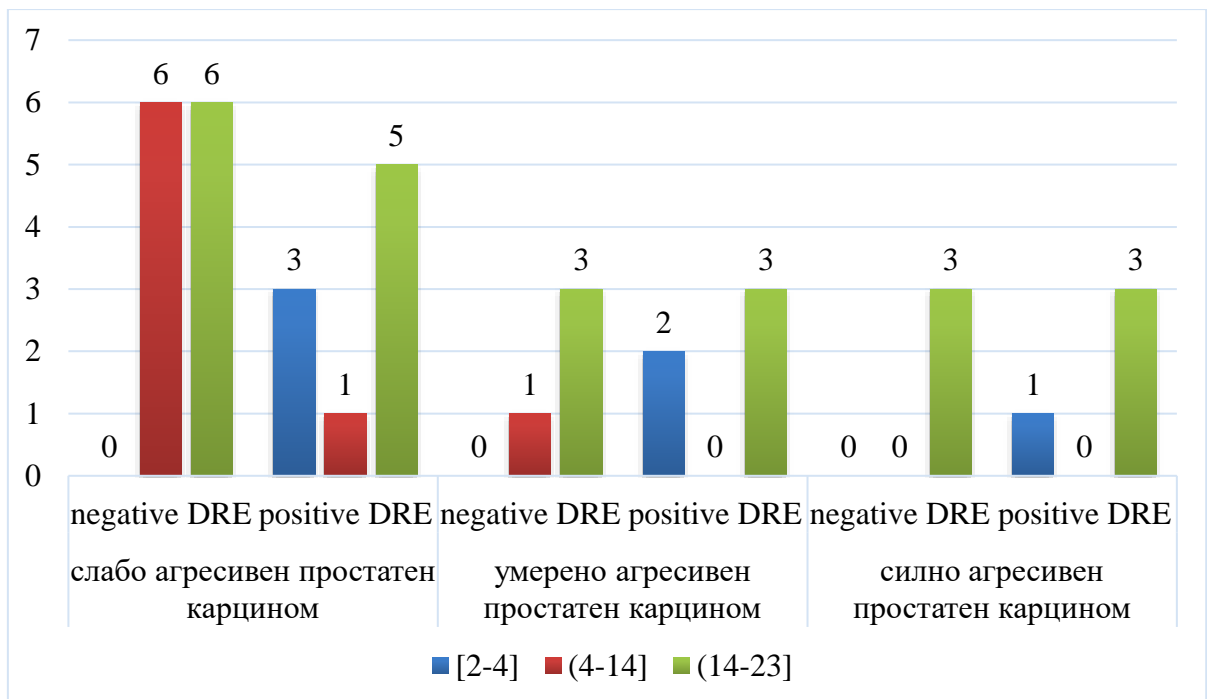
N		107
	Missing	0
Mean		3,20
Median		4,00
Mode		4
Std. Deviation		1,217
Variance		1,480
Skewness		-1,058
Std. Error of Skewness		0,234
Kurtosis		-0,661
Std. Error of Kurtosis		0,463
Range		3
Minimum		1
Maximum		4

Таблица 10.б: Наличие на простатен карцином според агресивността.

		Frequenc y	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 26. Хистограма честотата на простатен карцином според агресивността.



Фигура 27. 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 11: Descriptive Statistics.

	N	Mini	Maxi	Mean	Std.	Varia	Skewness		Kurtosis	
		mum	mum		Deviation		Statistic	Std. 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 [Doane] 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 12: 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 13: 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 14: 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 15: 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 [108], показва че за тази стойност на η се наблюдава голяма или по-голяма от типичната големина на ефекта на дисперсионния анализ [107], [108], [109].

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 16: 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 17: 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	1250,000	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 [108] показва че за стойностите $0.24; 0.37 \leq \eta < 0.37$ се наблюдава средна или типична големина на ефекта.

5.2. Статистически анализ на проведените МПЯМР УС фюжън трансперинеална биопсия.

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 категорийни променливи.

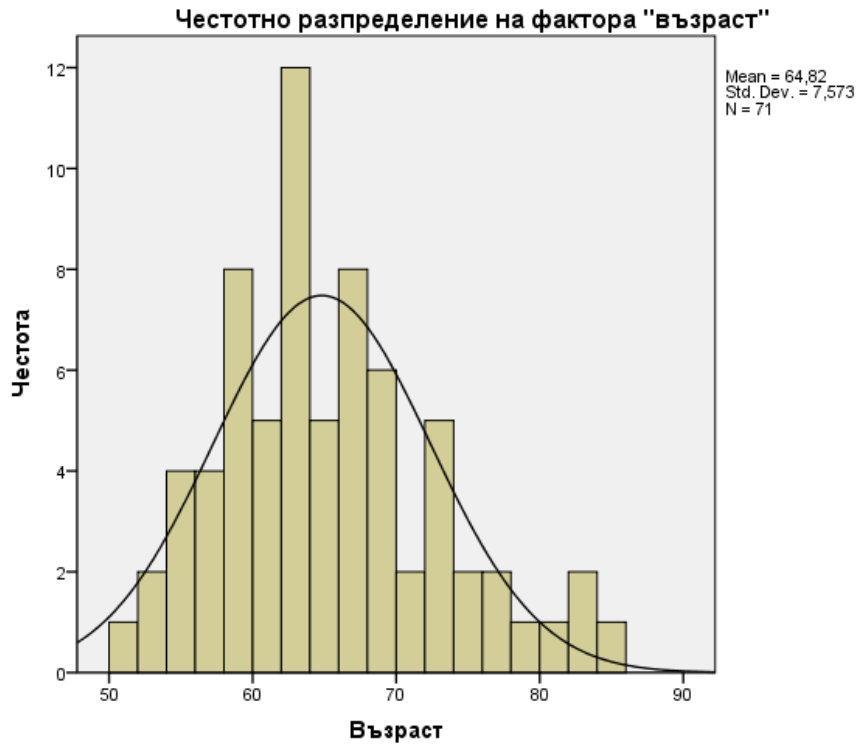
5. *Тестове Breslow и Tarone-Ware* за оценка наличието на влияние на изследваните фактори върху настъпването на изследваното събитие.

Резултатите от приложените дескриптивни анализи са:

-за фактора възраст.

Таблица 18: 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 28. 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 19: 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 29: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.

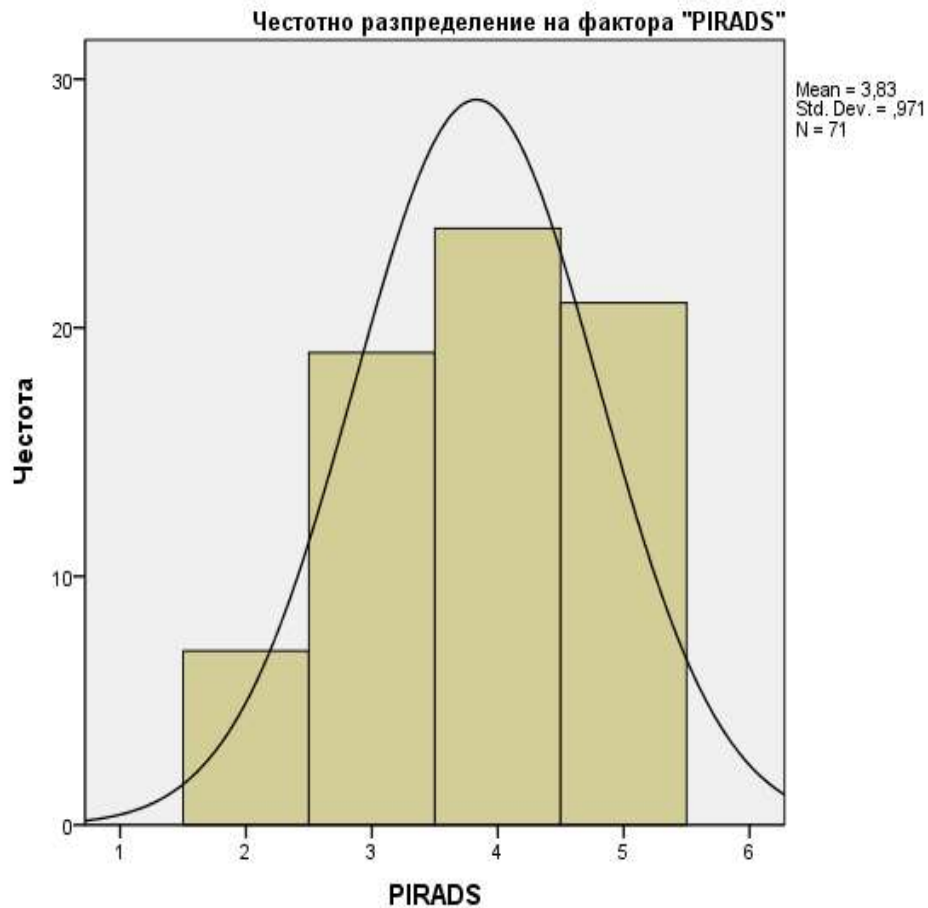
-за фактора PI-RADS.

Таблица 20.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 20.б: Дескриптивен анализ за фактора PI-RADS.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	PI-RADS2	7	6,5	9,9	9,9
	PI-RADS3	19	17,8	26,8	36,6
	PI-RADS4	24	22,4	33,8	70,4
	PI-RADS5	21	19,6	29,6	100,0
	Total	71	66,4	100,0	
Missing	System	36	33,6		
Total		107	100,0		



Фигура 30: Хистограма на PI-RADS.

При пациентите в извадката най-често е регистриран PI-RADS4 (34%), след това PI-RADS5 (29,6%).

- за фактора GradeGroups/ВРН.

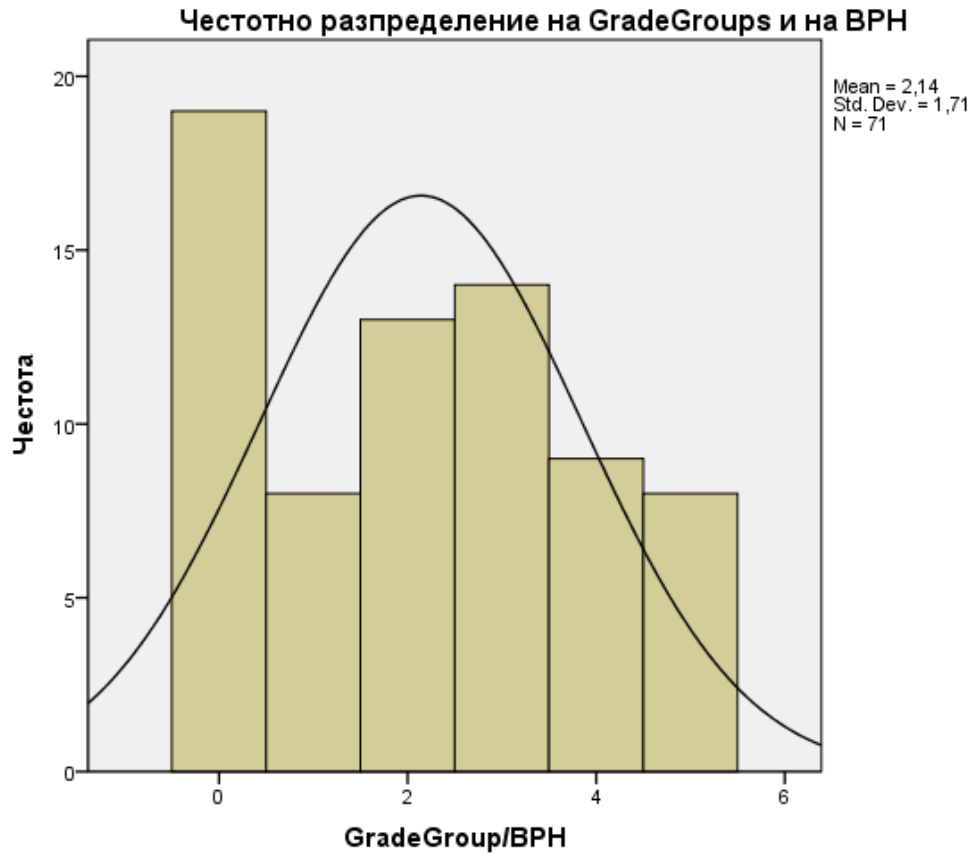
С „0“ е кодирана подгрупата на пациенти с ВРН, с „1“ – тези които имат GradeGroup1, с „2“ – тези които имат GradeGroup2, с „3“ – тези които имат GradeGroup3, с „4“ – тези които имат GradeGroup4 и с „5“ – тези които имат GradeGroup5.

Таблица 21.а: Дескриптивен анализ за фактора GradeGroups/BPH.

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 21.б: Дескриптивен анализ за фактора GradeGroups/BPH.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	BPH	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		

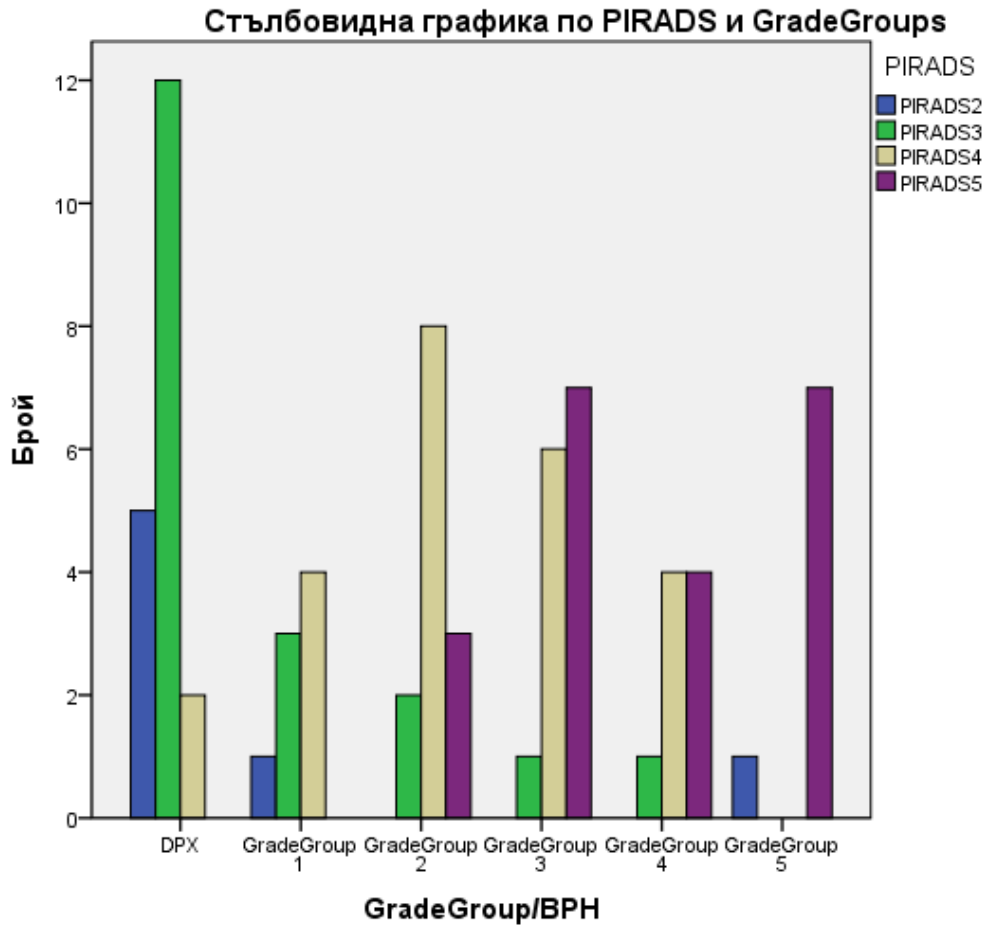


Фигура 31: Хистограма на GradeGroups/ВРН.

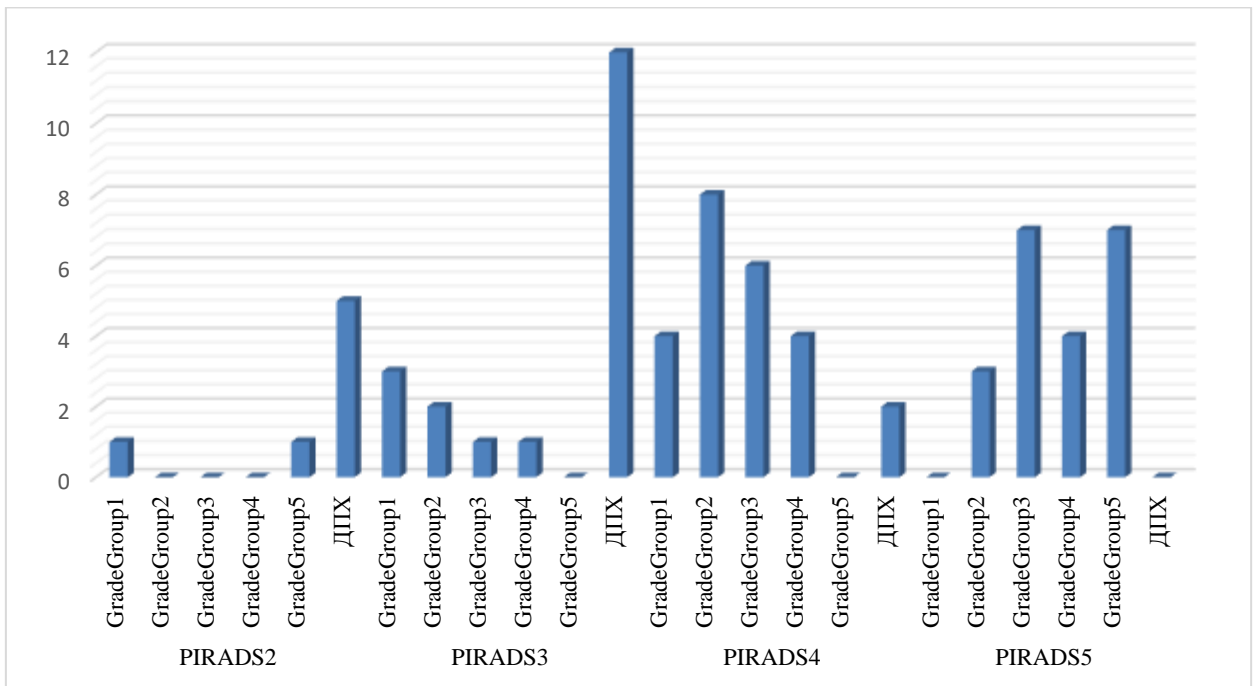
При пациентите в извадката най-много са тези с DPX (27%), след това тези от GradeGroup3 (19,7%) и GradeGroup2 (18,3%).

Таблица 22: Дескриптивен анализ за фактора GradeGroups/BPH.

		PI-RADS			
		PI-RADS2	PI-RADS3	PI-RADS4	PI-RADS5
BPH	Count	5	12	2	0
	% within GradeGroup/BPH	26,3%	63,2%	10,5%	0,0%
	% within PI-RADS	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/ BPH	12,5%	37,5%	50,0%	0,0%
	% within PI-RADS	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/ BPH	0,0%	15,4%	61,5%	23,1%
	% within PI-RADS	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/ BPH	0,0%	7,1%	42,9%	50,0%
	% within PI-RADS	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/ BPH	0,0%	11,1%	44,4%	44,4%
	% within PI-RADS	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/ BPH	12,5%	0,0%	0,0%	87,5%
	% within PI-RADS	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/ BPH	9,9%	26,8%	33,8%	29,6%
	% within PI-RADS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	9,9%	26,8%	33,8%	29,6%

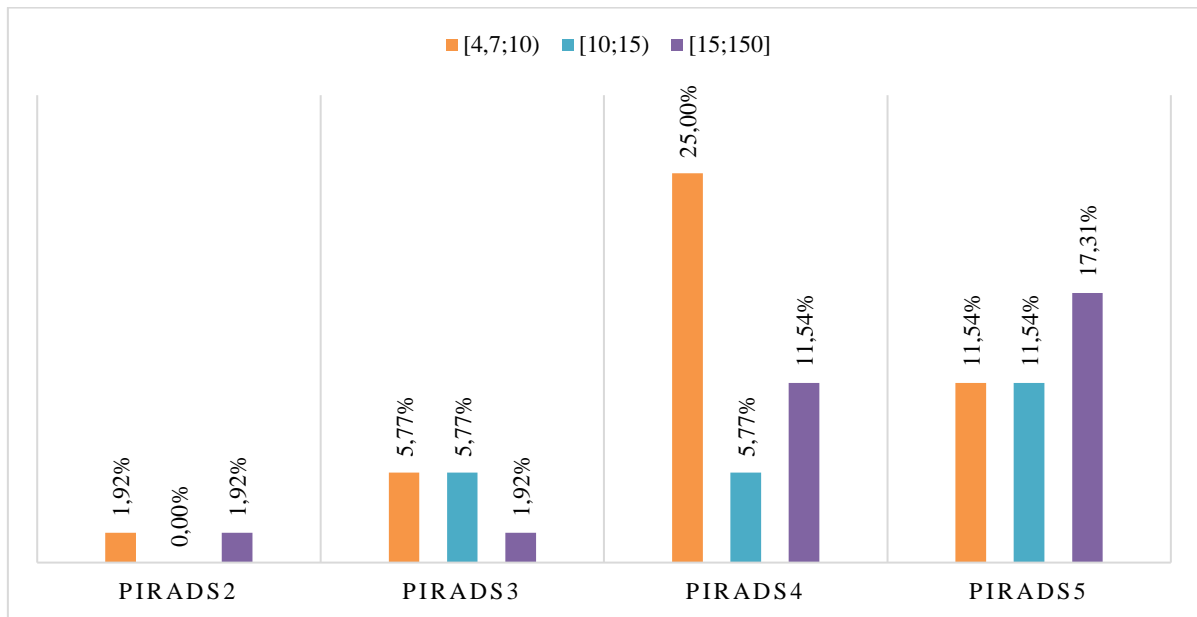


Фигура 32: Стълбовидна графика по PI-RADS и GRADE GROUP.



Фигура 33: Брой пациенти с ПК в зависимост от PI-RADS и PSA.

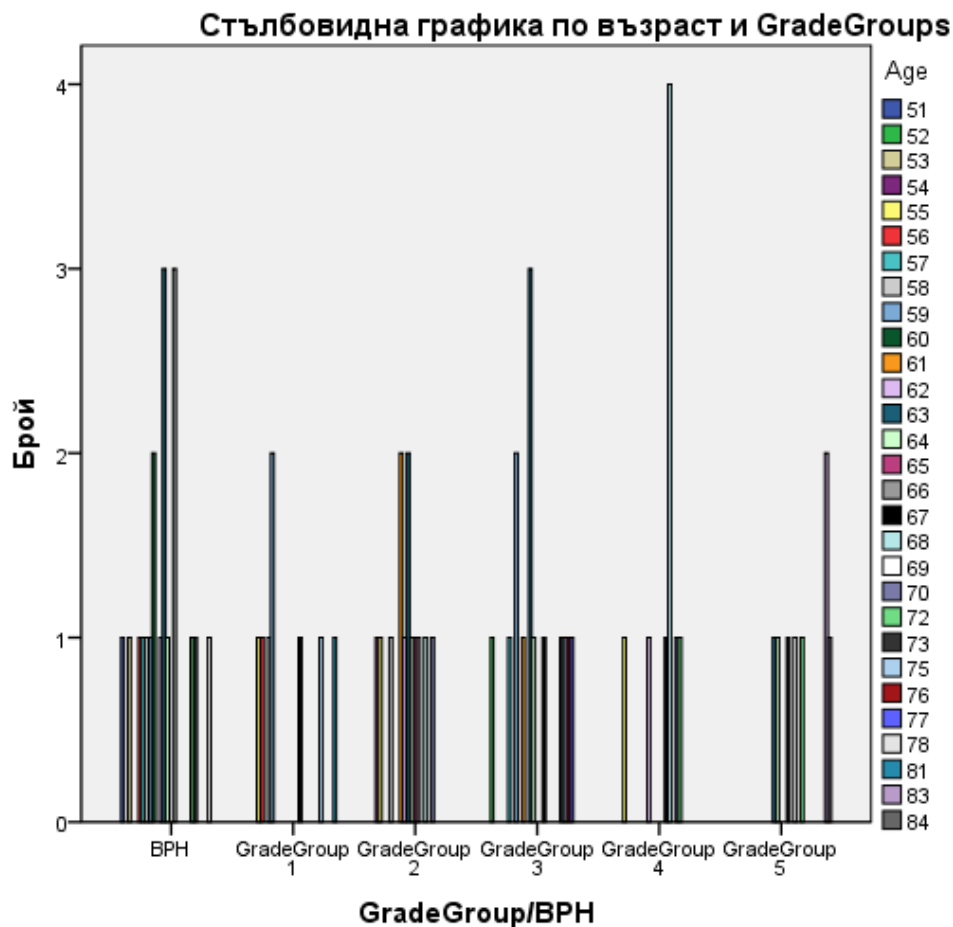
За изчисляване на надеждността на скалата за PIRADS и GradeGroups/BPH се интерпретира коефициентът алфа на Кронбах. Коефициентът има стойност 0,80, което означава, че скалата е надеждна за изследваната извадка. Валидността на измерването се базира на това дали скалата за измерване е измерила това, за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



Фигура 34: Брой пациенти с ПК в зависимост от PI-RADS и PSA.

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

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 35: Стълбовидна 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/BPH ще приложим еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA) [Doane]. 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 [Doane] показва, че влиянието на PI-RADS е статистически значимо.

Таблица 23: 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 24: Наличие на простатен карцином от съответна GradeGroup (95% доверителен интервал)

PI-RADS	Брой случаи	Наличие на карцином ДПХ	на или	95% доверителен интервал	
				Долна граница	Горна граница
PI-RADS2	7	0,86		-0,87	2,58
PI-RADS3	19	0,74		0,16	1,31
PI-RADS4	24	2,25		1,75	2,75
PI-RADS5	21	3,71		3,21	4,22
Total	71	2,14		1,74	2,55

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.

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 [Ганева], показва че за тази стойност на η се наблюдава много по-голяма от типичната големина на ефекта на дисперсионния анализ.

6. Резултати.

6.1. Резултати от ТРУС биопсии на простатата

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

6.1.1. 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 25: 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 25:

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 25:



Фигура 36. Разпределение на пациентите с ПК в изходните групи.

6.1.2. Биопсирани с открити хипоехогенни лезии

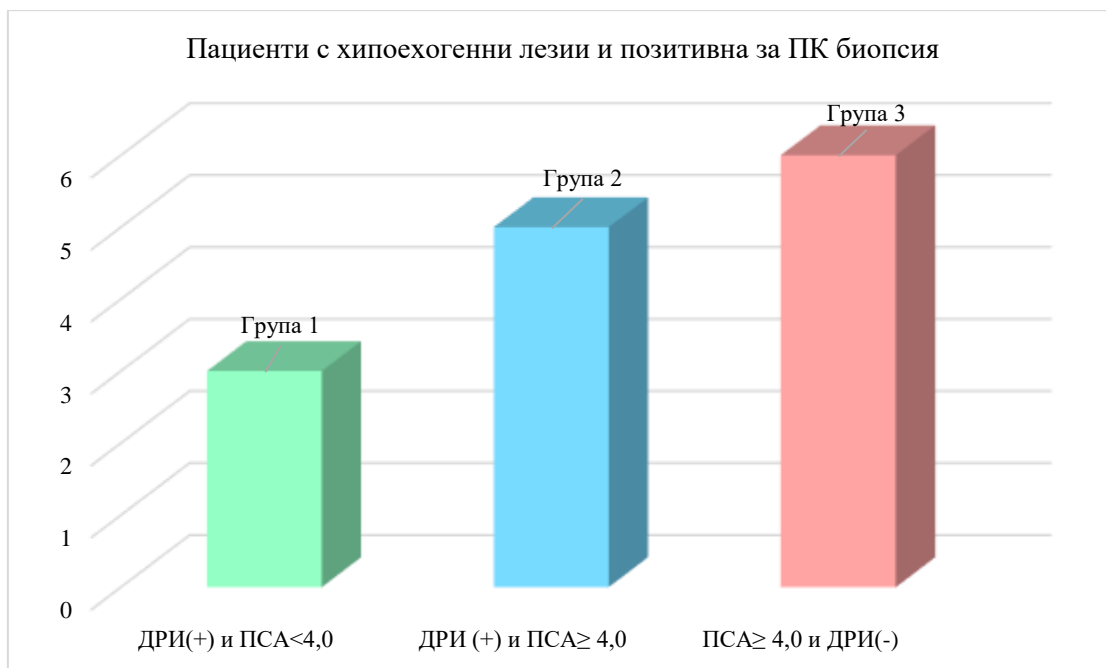
При провеждането на първичната ТРУС биопсия при 30 пациенти или в 28 % от случаите са открити хипоехогенни лезии в простатната жлеза и след като тези зони са биопсирани при 14 пациента или в 46.66% от всички пациенти с хипоехогенни лезии е диагностициран ПК.

В Таблица 26 е показано разпределението на пациенти с доказан ПК и хипоехогенна лезия в изходните 3 групи.

Таблица 26: 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≥ 4,0 15 пациенти	33.33% 5 пациента
Група3 ПСА≥ 4,0 и ДРИ(-) 84 бр.пациенти	7.14% 6 пациента

Графично представяне на данните от Таблица 26 е представено на Фигура 37.



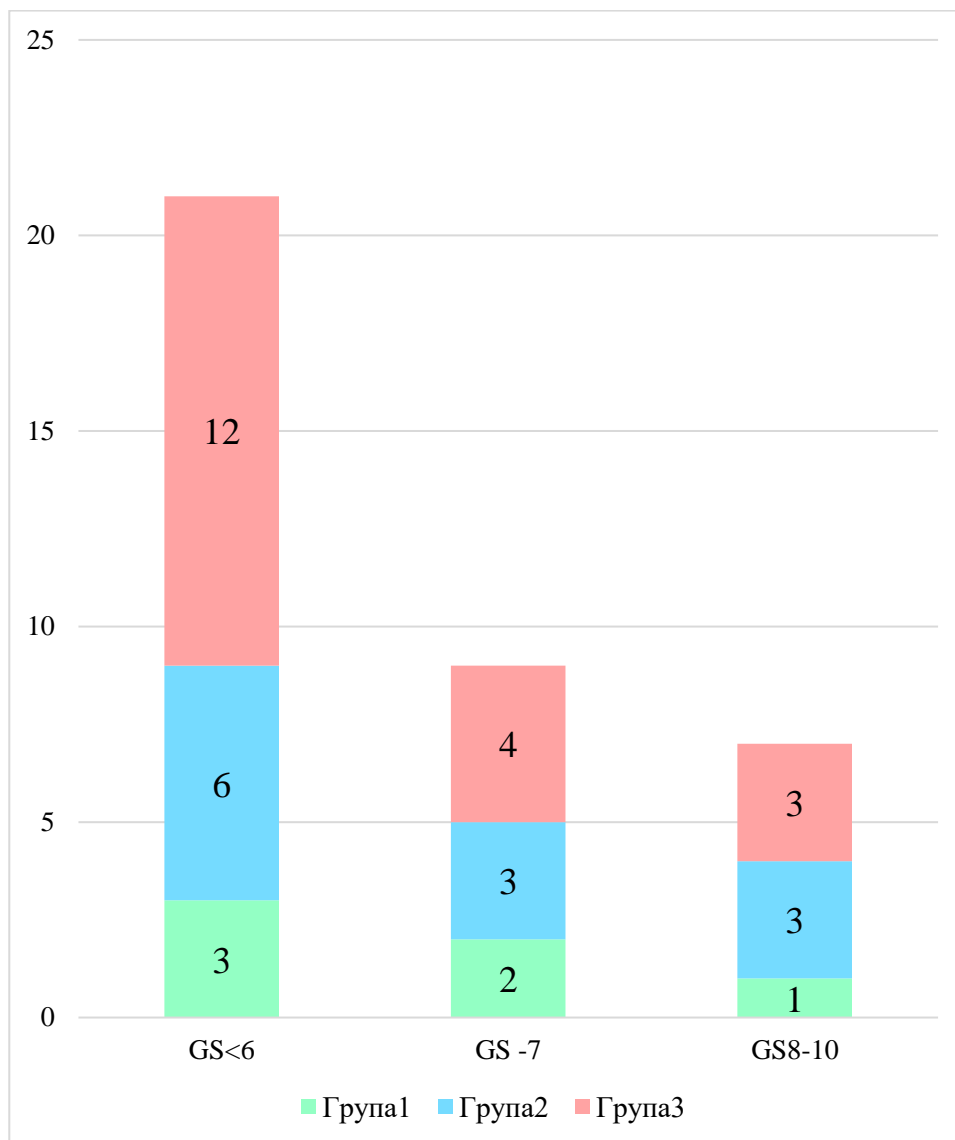
Фигура 37: Разпределение на пациенти с доказан ПК и хипоехогенна лезия.

6.1.3. Разпределение на пациентите при първична ТРУС.

Таблица 27: 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 27 е представено на Фигура 38.



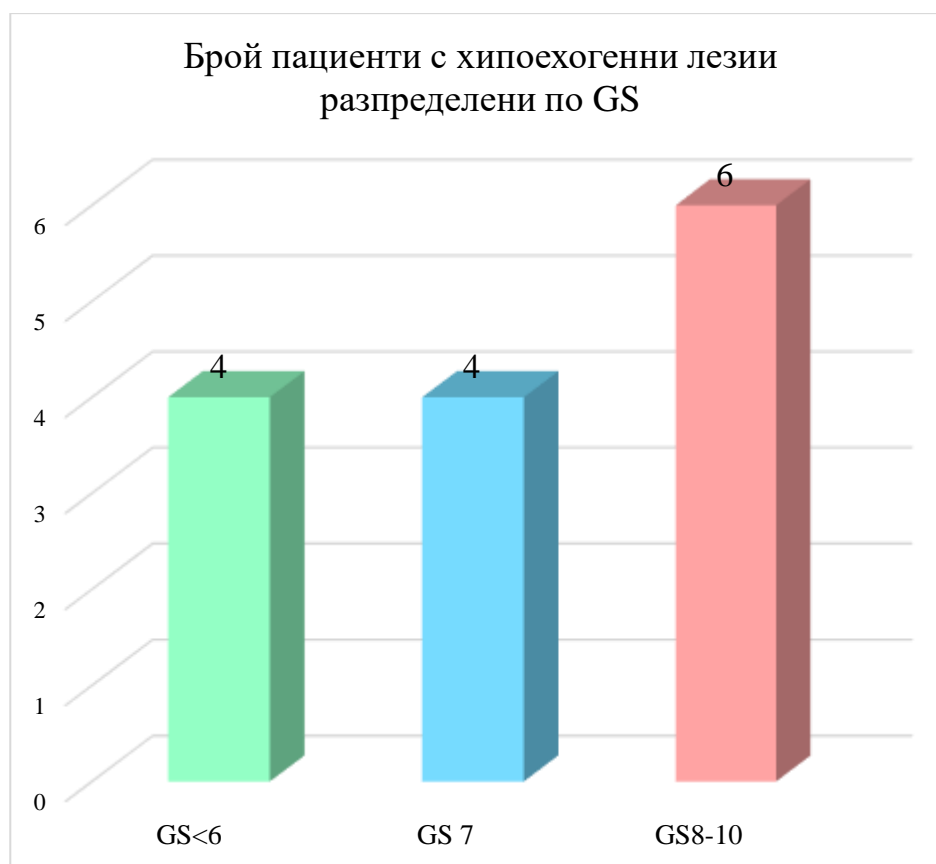
Фигура 38: Биопсия по Глисън резултата в трите изходни групи.

В Таблица 28 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 28: 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
GS<6 21	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 28:



Фигура 39: Пациенти с ПК и хипоехогенни лезии , разделени по GS резултат.

6.1.4. Разпространение на ПК в простатната жлеза.

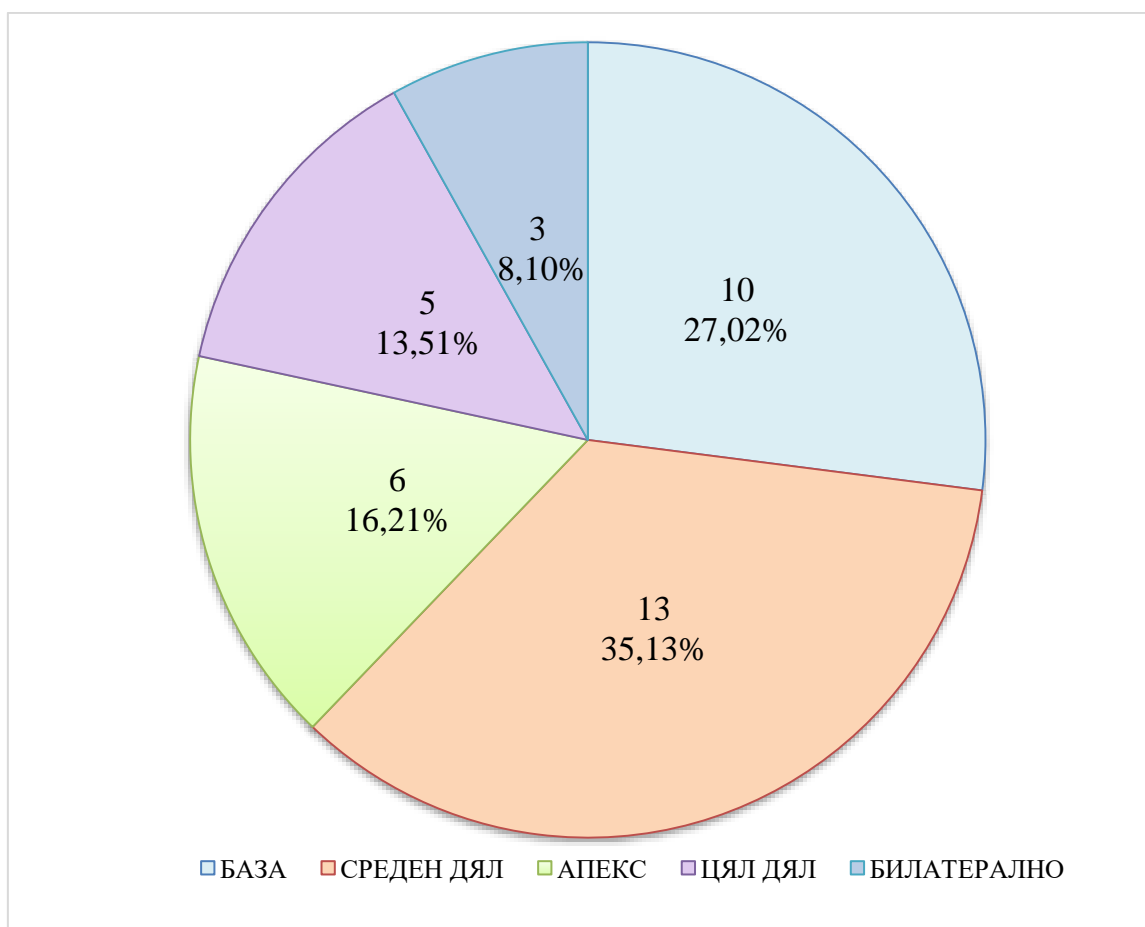
След като се извършиха 107 първични ТРУС биопсии на простатата се забеляза следното разпространение на ПК в простатната жлеза.

Таблица 29: 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 29.



Фигура 40: Разпространение на ПК в простатната жлеза.

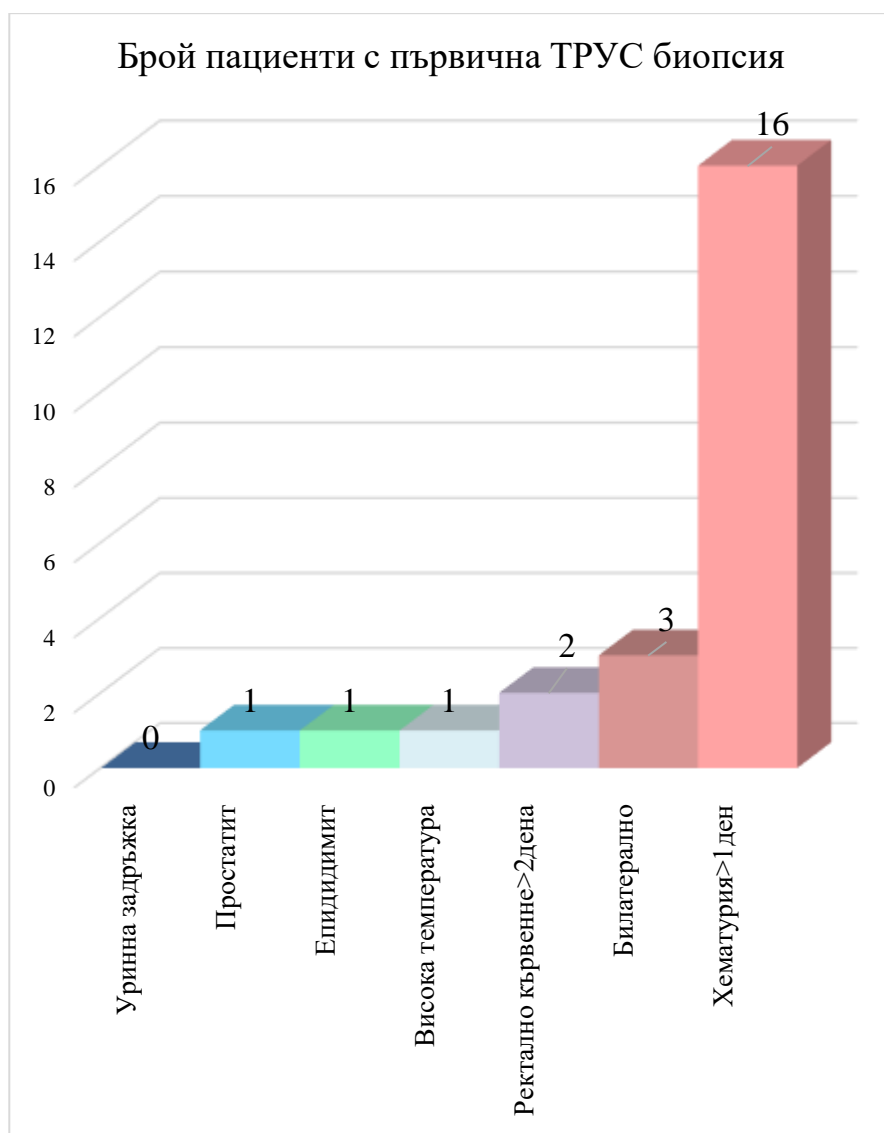
6.1.5. Усложнения при първичната биопсия.

При 21 пациенти 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 30: Усложнения след провеждането на първичната ТРУС биопсия

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

Графично представяне на данните от Таблица 30.



Фигура 41: Усложнения след провеждането на първичната ТРУС биопсия.

6.2. Резултати от трансперинеалната МПЯМР УС фюжън биопсия.

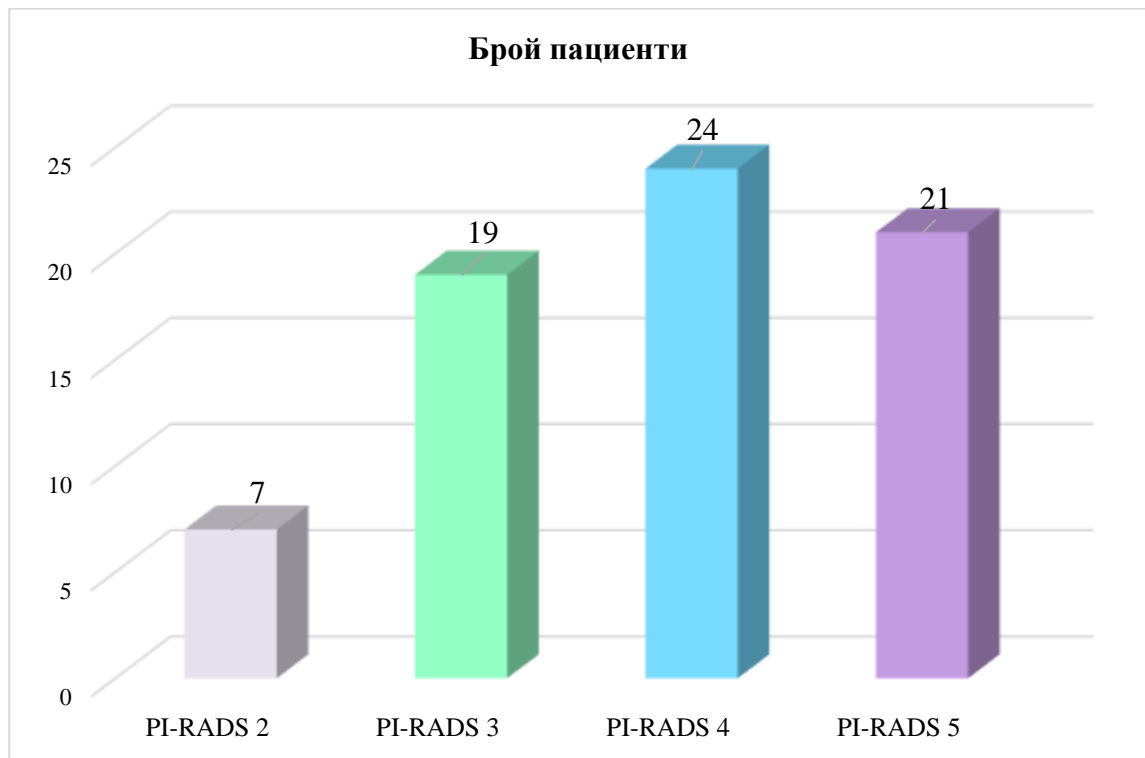
При проведената трансперинеална фюжън биопсия на 71 пациенти:

- 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 31: 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 31:



Фигура 42: Разпределение на пациентите по PI-RADS.

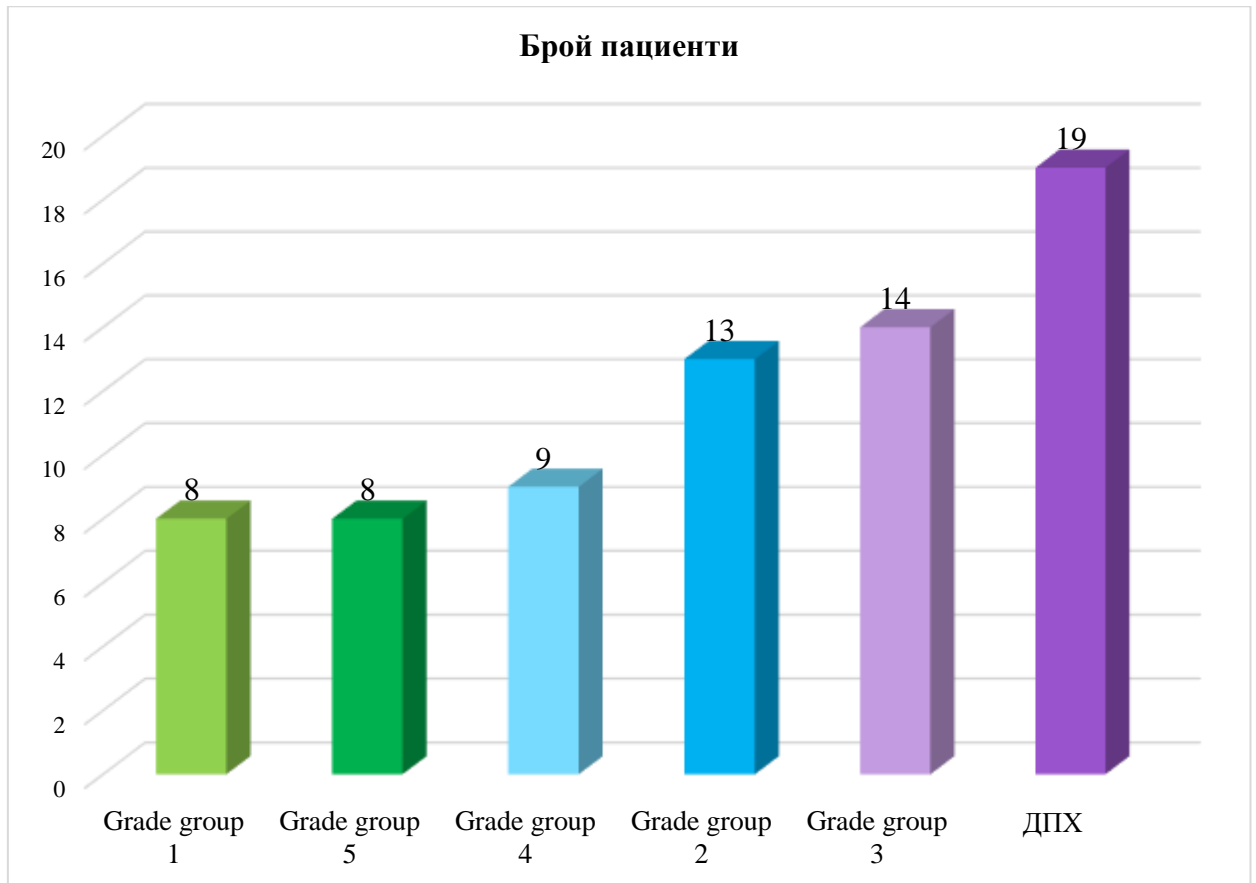
- средният обем на простатата беше 55.09cc (от 28cc до 105cc);

- след биопсията се получи следното разпределение на хистологичния резултат отразено в Таблица 27.

Таблица 32: Хистологични резултати.

Хистологичен резултат	Брой пациенти
ДПХ/ВРН	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 32:



Фигура 43: 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/.

7. Обсъждане.

Ракът на простатната жлеза е най-често срещания рак при мъжа. Налице е ясно изразена, стабилна във времето, тенденция за повишаване на заболяемостта 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 рисковото ориентирания скрининг, подобрената образна диагностика и биопсични техники.

В резултат на това наред с нарастващата заболяемост 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 предстваляват 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*.

mpMRI 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 фужън 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 УС фюжън биопсия (по материал на Клиниката по Урология към УМБАЛ Александровска).*
- 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.*

8. 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 УС фюжън 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-Grade Group, 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.*

Библиография.

- 1.Хинев А. Хирургично лечение на простатния карцином, 2013г.
- 2.Хинев А. Тънкоиглена аспирационна биопсия на простатната жлеза. XV Обединена научна сесия на ТНТМ, Варна, април 1989г. Сборник резюмета, 25-26.27.
- 3.Хинев А. Ролята на трансректалната аспирационна биопсия в диагностиката на карцинома на простатната жлеза. IV Регионална научно-практическа конференция с международно участие, Русе, 5 - 6 май 1989г. Сборник резюмета, с. 31.28.
- 4.Цветков М, Младенов Д, Георгиев М и сътр. Аспирационна биопсия при диагностиката на рака на простатната жлеза. 5-ти Национален конгрес по патология с международно участие, София, 30 септември - 2 октомври 1994г., Резюмета
- 5.Цветков М, Младенов Д, Христова С и сътр. Трансректална тънкоиглена аспирационна биопсия (ТРАБ) за морфологична диагностика на рака на простатната жлеза. Урология 1997;3(2):46-51.
- 6.Цветков М, Топов Я, Младенов Д и сътр. Трансректална аспирационна биопсия на простатната жлеза. Кри тичен анализ на 3064 изследвания. 4-ти Национален конгрес по урология с международно участие, Плевен, 9-11 ноември 1990 г., Резюмета
- 7.Айладънов В, Гочев Д, Хинев А и сътр. ТУРП при карцином на простатата. IV Национален конгрес по урология с международно участие, Плевен, 9-11 ноември 1990 г. Резюмета, с. 66. 2.
- 8.Валерианова З, Илчева М, Данон С и сътр. Разпространение и диагностични проблеми при рака на простатата в България.
Урология
1999;9(3):96-99.3. Венков Г. Карцином на простатата.
MEDINFO 2007;7(7):41-43.4.

9.Генадиев Ц, Велева В, Гайдаров Д и сътр. Трансректална пункционна простатна биопсия под ехографски контрол – оперативна техника и резултати от 320 случая.

Бълг Мед Журнал 2010;4:45-48.5.

10.Генадиев Ц, Гайдаров Д, Велева В и сътр. Трансректална ултразвукова пункционна биопсия на простатата.

Съвр. мед 2007;58(5-6):38-41.6.

11.Генадиев Ц, Петров П, Делийски П. Трансректална пункционна биопсия на простатата.

Урология 2004;10(3):71-74.7.

12. Генадиев Ц. Ролята на клиничния стадий и простатната биопсия за предсказване на тазови лимфни метастази при карцином на простатата.

Урология2008;14(3):79-84.8.

13.Лазаров Г, Младенов Д, Павлов П. Трансректална пункционна биопсия на простатната жлеза при пациенти с нормални стойности на ПСА. XI Национален симпозиум по урология с международно участие, Сандански, 8-10 юни 2006г.10.

14.Лазаров Г, Младенов Д. Аспирационна би-опсия и малигненост при болни с карцином на простатата. Трети Национален симпозиум по заболявания на простатната жлеза, Сандански, 11-13 юни 1998г.11.

15.Младенов ДД. Доброкачествена простатна хиперплазия - прогностични критерии за прогресивно развитие и избор на лечение. Автореферат дис., София, 2007.12.

16.Младенов Д, Цветков М, Куманов Хр. Диагноза, биопсия и контрол на лечението чрез ултразвук при болни с карцином на простатната жлеза.

Хирургия

1994;5:15-17.13.

17. Орманов Д, Димитров П, Георгиев М и сътр. Трансректална пункционна биопсия на простатната жлеза като метод за предсказване на позитивни лимфни възли при болни с карцином на простатата.

Уронет

2007;6(3):12-14.14.

18.Орманов Д, Кирилов С, Симеонов П и сътр. Може ли трансректалната биопсия на простатата да предскаже честотата на позитивни лимфни възли при болни с карцином на простатата.

Хирургия

2008;64(1-2):37-39.15.

19.Патрашков Т. Рак на простатата. София, Медицина и физкултура, 1986, 177 с.16. Патрашков Т. Рак на простатата. София, Труд, 1993 г., 87 с.17.

20.Салтиров И, Петков Ц, Петкова К. Трансректална биопсия на простатата под ехографски контрол в диагностиката на простатния карцином.

Урология

2010;16(3):66-72.18.

21.Смилов Н, Александров Е. Усложнения след трансректална пункционна биопсия на простатата под ехографски контрол.

Уроло-гия

2007;13(3):77-83.19.

22.Смилов Н, Младенов Д. Ребиопсия на простатата по повод на продължаващо съмнение за наличие на простатен карцином.

Урология

2011;17(1):6-13.20.

23.Смилов Н, Младенов Д. Трансректална пункционна биопсия под ултразвуков контрол за диагностика на простатния карцином.

Урология

2010;16(4):97-103.21.

24.Табаков В. Рак на простатата.

MEDINFO

2010;10(7):26-29.22.

25. Moldovan P., *et al.* What is the performance of prostate pre-biopsy multi parametric MRI in predicting prostate biopsy results?. PROSPERO International prospective register of systematic reviews, 2015.

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015021929

26. Haas, G.P., *et al.* The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 2008. 15: 3866.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>

27. Bell, K.J., *et al.* Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137: 1749.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25821151>

28. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>

29. Randazzo, M., *et al.* A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European 30. Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26332304>

31. Lynch, H.T., *et al.* Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, 2016. 138: 2579.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26638190>

32. Bancroft, E.K., *et al.* Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol*, 2014. 66: 489.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24484606>

33. Leitzmann, M.F., *et al.* Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*, 2012. 4: 1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291478>
34. Esposito, K., *et al.* Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23481613>
35. Blanc-Lapierre, A., *et al.* Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based casecontrol study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385727>
36. Preston, M.A., *et al.* Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*, 2014. 66: 1012.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857538>
37. Vidal, A.C., *et al.* Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261967>
38. Dickerman, B.A., *et al.* Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27351919>
39. Key, T.J. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*, 2014. 202: 39.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531775>
40. Bylsma, L.C., *et al.* A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J*, 2015. 14: 125.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689289>
41. Lippman, S.M., *et al.* Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers:

the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009. 301: 39.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19066370>

42. Thompson, I.M., *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 215.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19297565>

43. Haider, A., *et al.* Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol*, 2015. 193: 80.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980615>

44. Lian, W.Q., *et al.* Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit*, 2015. 21: 1902.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26126881>

45. Lin, S.W., *et al.* Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 2012. 131: E1015.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539073>

46. Cooperberg, M.R., *et al.* The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after

radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879786>

47. Ilic, D., *et al.* Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 1: CD004720.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440794>

48. Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. *BJU Int*, 2014. 114: 323.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

49. Carter, H.B., *et al.* Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 2013. 190: 419.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23659877>

50. Hayes, J.H., *et al.* Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311: 1143.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24643604>
51. Schroder, F.H., *et al.* Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*, 2014. 384: 2027.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25108889>
52. Albright, F., *et al.* Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate*, 2015. 75: 390.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25408531>
53. Vickers, A.J., *et al.* Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *BMJ*, 2013. 346: f2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596126>
54. Vedder, M.M., *et al.* The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol*, 2014. 66: 1109.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168616>
55. Loeb, S., *et al.* Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 2006. 175: 902.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469576>
56. Gosselaar, C., *et al.* The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008. 54: 581.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423977>
57. Thompson, I.M., *et al.* Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen

level $<$ or $=$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 2004. 350: 2239.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163773>

58. Vickers, A.J., *et al.* Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and

doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 398.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064972>

59. Stephan, C., *et al.* The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific

antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*,

1997. 79: 104.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988733>

60. Loeb, S., *et al.* The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv*

Urol, 2014. 6: 74.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24688603>

61. Nordstrom, T., *et al.* Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for

Predicting Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2015. 68: 139.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25151013>

62. Deras, I.L., *et al.* PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol*,

2008. 179: 1587.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257>

63. Eastham, J.A., *et al.* Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year

fluctuations. *JAMA*, 2003. 289: 2695.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1277111>

64. Hara, R., *et al.* Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective

randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*,

2008. 71: 191.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308081>

65. Takenaka, A., *et al.* A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between

transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2008. 11: 134.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17533394>

66. Epstein, J.I., *et al.* Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*, 2006. 175: 820.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>

67. Merrimen, J.L., *et al.* Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*, 2009. 182: 485.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524976>

68. Guo, C.C., *et al.* Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol*, 2006. 19: 1528.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980940>

69. Partin, A.W., *et al.* Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol*, 2014. 192: 1081.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24747657>

70. Walz, J., *et al.* High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 2006. 50: 498.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631303>

71. Eichler, K., *et al.* Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*, 2006. 175: 1605.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600713>

72. Shariat, S.F., *et al.* Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 2008. 10: 262.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19145270>

73. Zigeuner, R., *et al.* Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*, 2003. 62: 883.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14624913>

74. Linzer, D.G., *et al.* Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer.

Urology, 1996. 48: 757.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911521>

75. Pelzer, A.E., *et al.* Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection?

Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 2005. 48: 916.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126324>

76. Cuevas, O., *et al.* Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance

in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/

clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother*, 2011. 66: 664.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21172788>

77. von Knobloch, R., *et al.* Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain

control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol*,

2002. 41: 508.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12074792>

78. Adamakis, I., *et al.* Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized

prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of

lidocaine-prilocain cream. *World J Urol*, 2004. 22: 281.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689224>

79. Loeb, S., *et al.* Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol*, 2013. 64: 876.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787356>

80. Smeenge, M., *et al.* Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer:

report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22462566>

81. Selnaes, K.M., *et al.* Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic

resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*, 2012.

47: 624.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011187>

82. Le, J.D., *et al.* Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance

imaging: correlation with whole-mount histopathology. *Eur Urol*, 2015. 67: 569.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25257029>

83. Schoots, I.G., *et al.* Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic

accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided

biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68: 438.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480312>

84. Valerio, M., *et al.* Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance

Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *Eur Urol*, 2015. 68: 8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25454618>

85. Siddiqui, M.M., *et al.* Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided

biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*, 2015. 313: 390.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626035>

86. Tonttila, P.P., *et al.* Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer

Diagnosis in Biopsy-naive Men with Suspected Prostate Cancer Based on Elevated Prostatespecific

Antigen Values: Results from a Randomized Prospective Blinded Controlled Trial. *Eur Urol*,

2016. 69: 419.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033153>

87. Puech, P., *et al.* Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive

and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study.

Radiology, 2013. 268: 461.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579051>

88. Hansen, N.L., *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 a repeat biopsy setting. *BJU Int*, 2016.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27488931>

89. Iczkowski, K.A., *et al.* Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection

rate. *Urology*, 2002. 59: 698.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992843>

90. Partin, A.W., *et al.* Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for

the new millennium. *Urology*, 2001. 58: 843.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>

91.HU Ahmed, A El-Shater Bosaily, LC Brown, et al.: Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 389 (10071):815-822 2017 [28110982](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32510-6)

92.MA Bjurlin, HB Carter, P Schellhammer, et al.: Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing. *J Urol*. 189 (6):2039-2046 2013 [23485507](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.03.050)

93.J Haffner, L Lemaitre, P Puech, et al.: Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging–targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int*. 108 (8 Pt 2):E171-E178 2011 [21426475](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.02142.x)

94.KK Hodge, JE McNeal, MK Terris, et al.: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 142 (1):71-74 1989 discussion 74–75 [2659827](https://doi.org/10.1097/JU.1989.01000)

95.M Ismail, LG Gomella: Transrectal prostate biopsy. *Urol Clin North Am*. 40 (4):457-472 2013 [24182969](https://doi.org/10.1016/j.ucln.2013.06.009)

96.CR Kundavaram, EJ Halpern, EJ Trabulsi: Value of contrast-enhanced ultrasonography in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 22 (4):303-309 2012 [22617061](https://doi.org/10.1097/COU.0b013e3182261706)

97.Li YH, A Elshafei, Li J, et al.: Potential benefit of transrectal saturation prostate biopsy as an initial biopsy strategy: decreased likelihood of finding significant cancer on future biopsy. *Urology*. 83 (4):714-718 2014 [24680442](https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.042)

- 98.S Loeb, A Vellekoop, HU Ahmed, et al.: Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol.* 64 (6):876-892 2013 [23787356](#)
- 99.JK Logan, S Rais-Bahrami, B Turkbey, et al.: Current status of MRI and ultrasound fusion software platforms for guidance of prostate biopsies. *BJU Int.* 114 (5):641-652 2014 [24298917](#)
- 100.AR Patel, JS Jones: Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 19 (3):232-237 2009 [19365892](#)
- 101.K Shinohara, H Nguyen, S Masic: Management of an increasing prostate-specific antigen level after negative prostate biopsy. *Urol Clin North Am.* 41:327-338 2014 [review] [24725493](#)
- 102.A Trucchi, C De Nunzio, S Mariani, et al.: Local anesthesia reduces pain associated with transrectal prostatic biopsy: a prospective randomized study. *Urol Int.* 74 (3):209-213 2005 [15812205](#)
- 103.O Ukimura, JA Coleman, A de la Taille, et al.: Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol.* 63 (2):214-230 2013 [23021971](#)
- 104.JC Weinreb, JO Barentsz, PL Choyke, et al.: PI-RADS prostate imaging—reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol.* 69
- 105.EAU Guidelines 2021.
- 106.Campbell –Walsh-Wein Urology 2021.
- 107.D. Doane, L. Seward, Applied statistics in business and economics, McGraw-Hill Education, New York, USA, 2016
- 108.З. Ганева, Да преоткроем статистиката с IBM SPSS Statistics, Елестра ЕООД, ISBN 978-619-7292-01-5, 2016
- 109.Генчев Г., Л. Георгиева, П. Димитров Измерители на здравето и болестта, в “Приложна епидемиология и медицина базирана на доказателства”. София, Делфи 2002, 37-62.