

Зырянов А.В.<sup>1,2,3</sup>, Кельн А.А.<sup>1,2</sup>, Пономарев А.В.<sup>1,2</sup>, Попов И.Б.<sup>1</sup>, Суриков А.С.<sup>1,2</sup>, Сальников М.А.<sup>1,2</sup>, Лебедев А.В.<sup>1,2</sup>, Петросян А.С.<sup>1,2</sup>, Федоров Н.М.<sup>2,3</sup>, Ощепков В.Н.<sup>2,3</sup>

## Таргетная МРТ-УЗ fusion биопсия предстательной железы: новые возможности диагностики РПЖ

1-Областной урологический центр, АО МСЧ «Нефтяник», отделение онкоурологии; 2- ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»; 3. ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Zyryanov A.V., Keln A.A., Ponomarev A.V., Popov I.B., Surikov A.S., Salnykov M.A., Lebedev A.V., Petrosyan G.S., Fedorov N.M., Oschepkov V.N.

### Targeted MRI-US fusion prostate biopsy: new possibilities of diagnosis of prostate cancer

#### Резюме

Современные цифровые технологии позволяют получать fusion-изображения в результате совмещения магнитно-резонансной томографии (МРТ) и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), что открыло совершенно новые возможности для исполнения прицельной биопсии простаты. За рубежом накоплен уже солидный опыт выполнения данной диагностической процедуры, однако в российскую практику он начинает внедряться только сейчас. Основными преимуществами данной технологии являются: больший процент определения клинически значимого рака; определение аномально расположенного очага (не в периферической зоне); хорошие результаты у пациентов с большим объемом простаты ( $\geq 40\text{см}^3$ ); качественный отбор пациентов на фокальное лечение. Таргетная МРТ-биопсия - перспективная технология в плане улучшения качества диагностики рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** рак простаты, магнитно-резонансная томография (МРТ), таргетная биопсия, fusion-изображение

#### Summary

Summary: A new digital imaging can open new possibility to receive fusion images from MRI and ultrasound. It provides possibility of using fusion magnetic resonance imaging for targeting prostate biopsy. The health organizations from other countries have already accumulated sufficient experience in performing this diagnostic procedure, however, in Russian practice is just beginning. The main advantages of this technology: a greater percentage of the definition of clinically significant cancer; detection of abnormally located focus (not in the peripheral zone); good results in patients with a large prostate volume ( $\geq 40\text{cm}^3$ ); at list, careful selection of patients for focal therapy. MRI fusion targeted biopsy is a promising technology to improve the quality of diagnosis prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, magnetic resonance imaging (MRI), targeted biopsy, fusion image

#### Введение

Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин и сохраняет лидирующее положение среди опухолей, как в Европе, Америке так и в России. Несмотря на улучшение методов диагностики данной патологии и внедрение в ряде клиник ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами и смертность от РПЖ в России остаются высокими [1]. Биопсия ПЖ с последующим исследованием гистологического материала является обязательным методом диагностики РПЖ. Если раньше считалось максимально достаточным получение столбиков ткани из шести точек железы, то сегодня оптимальным является от 12 до 24 биоптатов, в зависимости от объема железы, определяемого при пальцевом и ультразвуковом исследовании [2]. Несмотря на улучшение выявляемости РПЖ при секстантной биопсии, чис-

ло ложноотрицательных биопсий составляет, по разным данным, 31,5–45 % [3]. Мета-анализ шестидесяти восьми исследований показал, что схема из 12 биоптатов была значительно эффективнее в плане обнаружения рака простаты у мужчин из группы риска [4]. Дальнейшее увеличение числа точек при первичной биопсии предстательной железы, диагностику значительно не улучшает [5]. При стандартной 12-точечной биопсии у мужчин с повышенным уровнем ПСА, проходящих первичную процедуру, вероятность обнаружения рака простаты составляет примерно 40–45% [6]. Обнаружение РПЖ увеличилось на 35 % по сравнению с секстантной биопсией [7]. Более поздние исследования показали аналогичные результаты. Последующие серийные биопсии значительно снижают риск выявления злокачественной опухоли. При этом шанс получения ложноотрицательного результата при первичной биопсии составляет

20-24% [8]. Более того, объектом исследования обычно служила преимущественно периферическая зона железы, в последние годы принято исследование переходной и центральной зон. При этом только адекватный характер материала (длина, толщина и целость столбика ткани) позволяет получать достоверную информацию и позволяют перед операцией получить морфологически значимые прогностические признаки: степень злокачественности, периневральную инвазию, сосудистую инвазию, выход за пределы капсулы, вращение в семенные пузырьки и уретру [9]. В настоящее время большинство авторов считают, что сатурационная трансперинеальная биопсия ПЖ должна выполняться как минимум из 21 точки [10,11]. Для отбора пациентов с РПЖ низкого риска, а также для тщательного мониторинга в настоящее время используется сатурационная биопсия ПЖ. Было показано, что сатурационная биопсия дает более точные данные о распространенности РПЖ и степени злокачественности, чем расширенная трансректальная биопсия [12]. М. Виl и соавт. проанализировали результаты повторных биопсий у 757 мужчин с низким риском прогрессирования РПЖ. Они пришли к выводу, что у каждого третьего пациента, являющегося кандидатом для активного наблюдения, на самом деле риск прогрессирования значительно выше [13]. У тактики наблюдения есть неотъемлемый риск недостаточного лечения. Почти каждый 3–4-й кандидат для активного наблюдения после дополнительного обследования становится кандидатом для более агрессивного радикального лечения. Кроме того, тактика активного наблюдения является тяжелым психологическим бременем для многих пациентов. Главную роль в диагностике клинически значимого рака играет повторная сатурационная биопсия ПЖ.

На сегодняшний день использование магнитно-резонансной томографии при РПЖ не ограничено вопросами локорегионарного распространения, а используется для выявления первичной опухоли и определения ее анатомо-топографической локализации. Обобщенная чувствительность и специфичность мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) в диагностике РПЖ составили: 78–82 % и 79–82 % соответственно [14]. Основной целью МРТ является определение и локализация изменений, которые соответствуют клинически значимому РПЖ. Последние исследования показали, что в зависимости от локализации и степени изменения ткани ПЖ мпМРТ способна выявить среднюю и высокую степень аплазии при размерах опухоли менее 5 мм. [15]. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография включает в себя T1 - и T2 - взвешенных изображений, а также динамическим контрастным усилением (АКД) и диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ). Данные возможности МРТ позволяют осуществлять стратификацию по риску прогрессирования, активно выявлять возможный рецидив, проводить навигацию при прицельной биопсии, с последующим планированием операции, фокальной терапии. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография является важным шагом вперед в визуализации

РПЖ, что обеспечивает проведение прицельной биопсии из подозрительных участков. Развитие целевых методов, включая fusion-биопсию и программного обеспечения на основе МРТ-УЗ, привело к многократному улучшению диагностики рака по сравнению с предыдущими методами. Проведение данных диагностических процедур значительно упростило выявление клинически значимого рака по сравнению с систематическими повторными биопсиями под ТРУЗ контролем [16]. Прицельные биопсии с помощью МРТ-УЗ могут кардинально изменить диагностику рака простаты [17]. При оценке томограмм и интерпретации данных МРТ используется унифицированная классификация PIRADS. В PIRADSV2 клинически значимый РПЖ определяется при патоморфологическом исследовании как участок с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$  (включая 3+4 с явной, но не доминирующей частью баллов по Глисону 4) и / или объемом более 0,5 см<sup>3</sup>, и / или с экстрапростатической инвазией [18]. Очаги клинически значимого рака в периферической зоне определяются в виде отграниченных очагов сниженного сигнала интенсивности, размерами > 1,5 см и признаками инвазивного роста [19]. Очаги клинически значимого рака в транзитной зоне характеризуются схожими МР - признаками. Для клинически значимого рака центральных отделов ПЖ характерно специфическое изменение структуры МР - сигнала по типу «растертого угля», при размерах очагов более 1,5 см, с признаками интра- и экстракапсулярного инвазивного роста [20, 21]. В соответствии с опубликованным руководством PIRADSV2 следует помнить, что целесообразность проведения таргетной биопсии ПЖ может рассматриваться при категории не менее чем PIRADS 3. При категориях PIRADS 1 или PIRADS 2 биопсия признается нецелесообразной. В случаях с установленной категорией PIRADS 3 вопрос о назначении биопсии решается не только на основании мпМРТ, но и на основании лабораторных данных, результатов пальцевого ректального исследования, анамнеза и т.д. [22]. Установлено, что при объеме опухоли < 0,5 см<sup>3</sup> чувствительность мпМРТ не превышает 20 % [15]. Методика выполнения биопсии посредством совмещения данных ТРУЗИ с сериями снимков МРТ получила название таргетной или Fusion-технологии. Данный метод уже около шестнадцати лет изучается и используется за рубежом [23], однако в нашу клиническую практику начинает внедряться только сейчас.

**Цель исследования.** В данной публикации мы стремимся раскрыть основные преимущества биопсии простаты под МРТ-УЗ контролем, проанализировать исследования зарубежных партнеров в диагностике РПЖ.

## Материалы и методы

Методика fusion МРТ-УЗ биопсии внедрена в работу нашего отделения недавно, с сентября 2016 года. Исследование основано на материалах обследования 42 мужчин в возрасте 42-72 лет, которым в связи с подозрением на РПЖ было выполнено 37 повторных и 5 первичных fusion биопсий под МРТ-УЗ контролем.

Обследование пациентов осуществляли в соответствии с международными стандартами. Кроме общеклинических и клинико-лабораторных исследований, всем мужчинам определяли содержание ПСА в крови, проводили пальцевое ректальное исследование простаты, трансректальная ультрасонографию и мпМРТ 3,0 tesla, позволяющая выявлять участки патологического накопления контрастного препарата, подозрительные в отношении рака простаты. В мпМРТ используется диффузно-взвешенная томография, оценивающая движение молекул воды в тканях. В дальнейшем на основе этой информации генерируется карта изображения, на которой рак простаты визуализируется в виде гипотенсивного участка. Это позволяет с максимальной точностью определить направление биопсии. Принципиальным моментом в оценке МРТ - исследования считается срок его проведения после первичной биопсии. Для исключения ложных результатов необходимо придерживаться стандартных сроков - 1-1,5 мес. Именно в этот период явления геморрагического пропитывания ткани купируются полностью [25]. Наличие гипотенсивных очаговых образований по данным магнитно-резонансного исследования служит предиктором выявления рака простаты. В качестве анестезиологического пособия наиболее приемлемой считается спинальная анестезия. Пациент укладывается в дорзальное литотомическое положение. Пациенту устанавливается уретральный катетер, который служит надежным анатомическим ориентиром. Выполнение процедуры начинается с настройки программного обеспечения на рабочем компьютере и загрузки МРТ - изображений в программу Biojet. Выбирается серия наиболее подходящих для исследования срезов, на которых производится разметка границ анатомических объектов, важных областей: простаты, семенных пузырьков, уретры, прямой кишки, а также подозрительных очагов. Для формирования УЗ-визуализации в двух плоскостях используется билановый датчик, который устанавливался на рабочую платформу с подключением к ней степера. После введения датчика в прямую кишку производится измерение размеров простаты, устанавливается решётка координат с последующей ее калибровкой. На следующем этапе работы выполняется сопряжение УЗ - и МРТ - изображений в «живом» УЗ - режиме, где обозначены «зоны интереса». Количество и топикю точек пункции определяет врач. Помимо очаговых образований, также выполняется биопсия нескольких неизмененных участков простаты. В ходе процедуры можно использовать как двухмерный, так и 3D-режим. Каждый забор материала фиксируется в программе с точными координатами места. По окончании формируется протокол, в котором сохраняется вся информация о проведенной диагностической процедуре.

Показания для проведения fusion-биопсии аналогичны таковым для проведения повторных (в первую очередь сатурационных) биопсий:

1. Пациентам с отрицательными биопсиями в анамнезе, но стойким подозрением на РПЖ;
2. Пациентам с предраковыми состояниями после

первичной биопсии (атипичная мелкоочаговая пролиферация (ASAP), простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН). Выполнение повторной сатурационной биопсии ПЖ обеспечивает в 17 % случаев выявлен РПЖ после доброкачественной гиперплазии при повторной биопсии, а после ПИН рак определялся у 16 % больных. Авторы подтвердили, что наличие ПИН не является фактором риска диагностики РПЖ при повторной биопсии, однако количество очагов ПИН в настоящее время считается фактором прогноза. Единичные комплексы ПИН не являются плохим прогностическим фактором, но если при первоначальной биопсии имеются мультифокальные комплексы ПИН, при повторной сатурационной биопсии РПЖ может быть выявлен в 40-80 % случаев [26, 27]. Авторы рекомендуют в течение 1 года выполнить повторную биопсию ПЖ после обнаружения ПИН в первичном исследовании. Изолированные комплексы ASAP являются известным фактором риска выявления РПЖ при повторной биопсии. Общий риск выявления РПЖ составляет около 40 % при повторной биопсии, поэтому повторная биопсия при выявлении ASAP является обязательной, по крайней мере однократно [28];

3. Пациентам, которым была избрана тактика активного наблюдения до принятия окончательного решения о лечении; пациентам, которым предстоит фокальная терапия [29, 30];

4. При объёме предстательной железы более 40см<sup>3</sup> целесообразно проведение fusion-биопсии как первичного метода диагностики [31].

Показаниями к повторной биопсии под fusion МРТ-УЗ контролем у нашей группы пациентов служило: содержание ПСА в крови, превышавшее 4,0 нг/мл у 22 пациентов (59,4 %), а также подозрение на РПЖ и данные предыдущего патоморфологического исследования: ПИН тяжелой степени у 10 (27,0 %), ASAP у 10 (10,8 %). Всем пациентам с выявленной аденокарциномой предстательной железы (80,9%) определяли клиническую стадию заболевания, степень распространенности опухолевого процесса и наличие отдаленных метастазов выясняли с помощью сцинтиграфии скелета. Пациентам в соответствии со стратификацией риска была определена дальнейшая тактика: активное наблюдение применено у 8 пациентов (23,4%), радикальная простатэктомия - 23 (67,6%), фокальные методы лечения - 3 (7,1%).

## Результаты и обсуждение

По результатам исследований (в том числе рандомизированных проспективных) наших зарубежных партнеров определены позиции, обоснованные результатами выполнения MRI-TPУЗ биопсии у групп пациентов:

1. Прицельная трансперитонеальная биопсия позволяла выявить клинически значимый рак простаты чаще, чем стандартная трансректальная методика [32, 33, 34, 35]. При сравнении fusion и стандартной трансректальной биопсии преимущество первой достоверно при достижении  $\geq 3$  баллов по шкале PIRADS [36, 37,

38]. Среди мужчин с предыдущей отрицательной биопсии, 72-87% случаев рака, обнаруженных с помощью МРТ прицельной биопсии, являются клинически значимыми. Проанализированы истории болезни 105 пациентов из этой когорты: 42 (40%) имели PIRADS 1, 2 или 3 балл поражения и 63 (60%) 4 или 5 балл поражений. В целом, чувствительность мпМРТ, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность для реклассификации болезни были 92,5%, 76%, 81% и 90,5%, соответственно. В многофакторном анализе, только ПСА и мпМРТ оставались статистически значимыми для реклассификации ( $P < 0,05$ ). [39]. Cash H., и соавторы провели анализ 408 случаев первичных и повторных биопсий. Выявляемость РПЖ коррелировала с PIRADS 2/3/4/5 - 16% (5/32), 26% (29/113), 62% (94/152) и 89% (99/111) соответственно. Структура клинически значимых опухолей в соответствии с классификацией PI-RADS 2/3/4/5 - 60% (3/5), 66% (19/29), 74% (70/94), 95% (94/99). В 139 (61%) больных после радикальной простатэктомии, частота опухолей  $\geq$  рТЗ в корреляции с PIRADS 4 и 5 были на 20% (11/56) и 49% (32/65). Классификация PIRADS оказалась наиболее сильным предиктором обнаружения клинически значимого РПЖ ( $p < 0,007$ ) [40]. В общей сложности 76 пациентов с уровнем ПСА ниже 10 нг / мл., среднее значение ПСА 6,43 нг/мл. В общей сложности 48 из 76 (63,2%) пациентов имели рентгенологические признаки образования на мпМРТ. Было получено 116 прицельных биоптатов, в среднем 2,42 на одного пациента. Общие показатели выявления РПЖ с использованием ТРУЗИ биопсии и МРТ-УЗ биопсии были 26/76 (34,2%) и 23/48 (47,9%), соответственно. Сравнивая результаты ТРУЗИ биопсии и МРТ-УЗ биопсии положительные биоптаты были 8,4% (77 из 912 ядер) и 46,6% (54 из 116 ядер), соответственно ( $p < 0,001$ ). Объем опухоли в биоптате был 3,2 мм. (24,5%) и 6,3 мм. (45,4%) соответственно ( $p < 0,001$ ). Кроме того, показатель Глисона  $\geq 7$  был отмечен, чаще с помощью МРТ-УЗ биопсии ( $p = 0,028$ ). Частота выявления клинически значимого рака простаты у 27/77 (35,1%) и 40/54 (74,1%) соответственно ( $p < 0,001$ ) [41].

2. Высокая эффективность при выявлении опухолей передней зоны предстательной железы, которые при классическом подходе не диагностируются в 77% случаев [42]. Volkin D. и соавторы установили, что fusion биопсия способна выявить значительно больше опухолей передней зоны предстательной железы, полученных с использованием МРТ-УЗ и стандартной биопсии ПЖ под ТРУЗ контролем, взятых из той же анатомической области простаты, сравнили объем опухолевого поражения в столбике между этими двумя методами. Средний возраст, уровень ПСА и объем простаты у данных пациентов составили 62 лет, 12,7 нг / дл, и 57 мл, соответственно. РПЖ был диагностирован у 121 пациента (50,2%) в передней зоне предстательной железы, выявленных на мпМРТ. У 62 (25,7%) из этих передних повреждений были выявлены с помощью стандартной 12-точечной биопсией под ТРУЗ контролем, а у 97 па-

циентов (40,2%) – при fusion биопсии ( $p = 0,001$ ), объем поражения в столбике составил 3,7 мм против 1,6 мм, ( $P \leq 0,01$ ) соответственно [43]. Большинство опухолей (69,6%), недиагностированных при стандартной трансректальной 12-точечковой биопсии, были расположены в передней и переходной зонах предстательной железы. Используя подход fusion-биопсии у мужчин с градацией по PIRADS  $\geq 4$ , риск невыявления клинически значимого рака РПЖ составляет 3,5% [44].

3. Отмечены хорошие диагностические результаты у пациентов с большим объемом предстательной железы (более 40см3) [45].

4. Обеспечивается качественный отбор пациентов для возможного фокального лечения [46, 47].

Основным аргументом противников продвижения данной методики была ее экономическая составляющая – повышенная стоимость, в основном за счет выполнения МРТ - исследования. Однако, по данным Maarten de Rooij, за счет снижения частоты гипердиагностики и последующего избыточного лечения стоимость МРТ - стратегии становится почти равной стоимости диагностического стандарта [48].

## Заключение

В настоящее время существует много неинвазивных методов диагностики РПЖ: МРТ, эластография, fusion-технологии, а также внедряющиеся новые онкомаркеры, выделяемые из крови и мочи, но ни один из них не превосходит биопсию. Несмотря на значительные успехи последнего времени, ни одна из этих методик не обладает чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной прогностической ценностью, достаточными, чтобы стать альтернативой биопсии ПЖ. Сатурационная биопсия позволяет более точно прогнозировать объем опухоли и степень ее злокачественности. В будущем, с развитием новых методов визуализации, которые позволят выполнять прицельную биопсию, роль сатурационной биопсии, возможно, будет пересмотрена. Использование индивидуальной схемы сатурационной биопсии в зависимости от клинических характеристик пациента, при которой достигается максимальная выявляемость РПЖ с наименьшим количеством точек при биопсии, кажется более оправданной, чем выполнение стандартной сатурационной биопсии всем пациентам. Несмотря на значительное число печатных работ, посвященных данной проблеме, их количество продолжает увеличиваться, но четкого руководства к действию в этой области пока нет, и решение по каждому конкретному случаю принимается индивидуально. Fusion-биопсия имеет полное право стать «золотым стандартом» диагностики РПЖ при повторной биопсии, но в то же время требуется ее дальнейшее исследование. ■

*Зырянов А.В. - заведующий кафедрой онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО ТамГМУ МЗ РФ, руководитель областного урологического центра, научный руководитель ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город»,*

г. Тюмень. Кельн А.А. - врач отделения онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник», г.Тюмень. Пономарев А.В. - заведующий отделением онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник», г.Тюмень. Суриков А.С. - врач отделения онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник», г.Тюмень. Сальников М.А. - врач отделения онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник», г.Тюмень. Лебедев А.В. - врач отделения онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник»,

г.Тюмень. Петросян А.С. - врач отделения онкоурологии областного урологического центра, АО МСЧ «Нефтяник», г.Тюмень. Федоров Н.М. - к.м.н, доцент кафедры онкологии с курсом урологии ГБОУ ВПО ТГМУ, г.Тюмень. Ощепков В.Н. - к.м.н, доцент кафедры онкологии с курсом урологии ГБОУ ВПО ТГМУ, руководитель радиологической службы ГАУЗ ТО «МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку: Артем Александрович Кельн 625022, г. Тюмень, ул. Широтная 130-69, тел, 89091878815, E-mail:artyom-keln@yandex.ru

## Литература:

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1);10-29.
2. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K. et al Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. // *J Urol* 1989;142:71-4.
3. Говоров А.В. Оптимизация трансректальной биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.
4. Eichler K., Hempel S., Wilby J. et al Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review.// *J Urol* 2006;175:1605-12.
5. Jones J.S., Patel A., Schoenfeld L. et al Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. // *J Urol* 2006;175:485-8.
6. Jones J.S. Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer.// *BJU Int* 2007;99:1340-4. Lane B.R., Zippe C.D., Abouassaly R. et al Saturation technique does not decrease cancer detection during followup after initial prostate biopsy.// *J Urol* 2008;179:1746-50.
7. Eskew L.A., Bare R.L., Mc Cullough D.L. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157:199-202.
8. Roehl K.A., Antenor J.A., Catalona W.J. Serial biopsy results in prostate cancer screening study.// *J Urol* 2002;167:2435-9.
9. Taira A.V., Merrick G.S., Galbreath R.W. et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. // *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:71-7.
10. Ploussard G., Nicolaiew N., Marchand C. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *Eur Urol* 2012; S0302-2838(12)00633-1.11. Campos-Fernandes J.L., Bastien L., Nicolaiew N. Prostate cancer detection rate in patients with repeated extended 21-sample needle biopsy. *Eur Urol* 2009;55(3):600-6.
11. Зырянов А.В., Пономарев А.В. Сатурационная биопсия предстательной железы в диагностике локализованного рака простаты. // Тюменский медицинский журнал Том 16, № 4, 2014 23-24.
12. Bul M., van den Bergh R.C., Rannikko A. Predictors of unfavourable repeat biopsy results in men participating in a prospective active surveillance program. *Eur Urol* 2012;61:370-7.
13. Hamoen E.H., de Rooij M., Witjes J.A. et al. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2015;67(6): 1112-21.
14. Vargas H.A., Hötker A.M., Goldman D.A. et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PI-RADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol* 2015, Sep. 22.
15. Зырянов А.В., Понов И.Б., Пономарев А.В., Кельн А.А., Суриков А.С. Таргетная биопсия предстательной железы под fusion МРТ-УЗ контролем. *Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России* 2016 том 16, №4.
16. Le J.D., Huang J., Marks L.S. Targeted prostate biopsy: Value of multiparametric magnetic resonance imaging in detection of localized cancer *Asian Journal of Andrology* 16(4) · February 2014 DOI: 10.4103/1008-682X.122864 · Source: PubMed.
17. Niaf E., Lartizien C., Bratan F. et al. Prostate focal peripheral zone lesions; characterization at multiparametric MR imaging-influence of computer-aided diagnosis system. *Radiology* 2014;271:761-9.
18. Somford D.M., Hamoen E.H., Futterer J.J. et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190(5):1728-34.
19. Ren J., Yang Y., Zhang J. et al. T(2)-weighted combined with diffusion-weighted images for evaluating prostatic transition zone tumors at 3 Tesla. *Future Oncol* 2013;9(4):585-93.21.
20. Akin O., Sala E., Moskowitz C.S. et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology*

- 2006;239(3):784–92.
21. А.В. Мищенко, Н.А. Рубцова, Б.Я. Алексеев, С.Б. Петров, А.М. Беляев, А.Д. Каприн Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADSV2 Онкоурология 2016 том 12 №1 81–89.
  22. D'Amico A.V., Tempany C.M., Cormack R. et al. Transperineal magnetic resonance image guided prostate biopsy.//J Urol. 2000 Aug;164(2):385-7.
  23. Cormack R.A., D'Amico A.V., Hata N. et al. Feasibility of transperineal prostate biopsy under interventional magnetic resonance guidance.//Urology. 2000 Oct 1;56(4):663-4.
  24. Чураянц В.В., Сивков А.В., Оценков В.Н. МР - диагностика опухолевого стеноза выводящего отдела семенных пузырьков при раке предстательной железы.//Медицинская визуализация. - 2007. - № 2. - С. 111-114.
  25. Latifoljolar A., Dikaios N., Ridout A. et al. Evolution of multi-parametric MRI quantitative parameters following transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate.//Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015 Dec;18(4):343-51.
  26. Merrimen J.L., Jones G., Srigley J.R. Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? Pathology 2010;42:325–9.
  27. Merrimen J.L., Jones G., Walker D. et al. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. J Urol 2009;182:485–90.
  28. Wolters T., van der Kwast T.H., Vissers C.J. et al. False-negative prostate needle biopsies: frequency, histopathologic features, and follow-up. Am J Surg Pathol 2010;34:35–43.
  29. Зырянов А.В., Попов И.Б., Пономарев А.В., Кельн А.А., Суриков А.С. Прицельная биопсия предстательной железы под фьюжен-контролем МРТ.и УЗ. Академический журнал Западной Сибири 2016 том 12, №4 28-31.
  30. Садченко А.В., Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В. Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы). //Онкоурология. - 2013. - № 3. - С. 70-75.
  31. De Gorski A., Mozer P., Rouprêt M., et al. En cas de première série de biopsies de prostate, les biopsies prostatiques ciblées par voie transrectale avec fusion écho/IRM ont un meilleur rendement que les biopsies standard pour la détection de cancer significatif dans les prostatites > 40 mL.// Progrès en Urologie , 11, 2014, 108.
  32. Cool D.W., Zhang X., Romagnoli C. et al. Evaluation of MRI-TRUS fusion versus cognitive registration accuracy for MRI-targeted, TRUS-guided prostate biopsy.//AJR. 2015 Jan;204(1):83-91.
  33. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Truong H. et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-Fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy.// European Urology; 2014
  34. Boesen L., Noergaard N., Chabanova E. et al. Early experience with multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsies under visual transrectal ultrasound guidance in patients suspicious for prostate cancer undergoing repeated biopsy.//Scand J Urol. 2015 Feb;49(1):25-34.
  35. Schoots I.G., Roobol M.J., Nieboer D. 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 Sep;68(3):438-50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.037. Epub 2014 Dec
  36. Baur A.D., Maxeiner A., Franiel T. et al. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate.// Invest Radiol. 2014 Jun;49(6):411-20.
  37. Roethke M.C., Kuru T.H., Schultze S. et al. Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla.//Eur Radiol. 2014 Feb;24(2):344-52.
  38. Kuru T.H., Roethke M.C., Rieker P. et al. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate.//BJU Int. 2013 Dec;112(8):1080-7.
  39. Pessoa R.R., Viana P.C., Mattedi R.L. et al. Value of 3-Tesla multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy for improved risk stratification in patients considered for active surveillance. BJU Int. 2016 Aug 8. 10-11.
  40. Cash H., Maxeiner A., Stephan C. et al. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. World J Urol. 2016 Apr;34(4):525-32.
  41. Lee D.H., Nam J.K., Park S.W. et al. Visually Estimated MRI Targeted Prostate Biopsy Could Improve the Detection of Significant Prostate Cancer in Patients with a PSA Level <10 ng/mL. Yonsei Med J. 2016 May;57(3):565-71.
  42. Penzkofer T., Tuncali K., Fedorov A. et al. Transperineal in-bore 3-T MR imaging-guided prostate biopsy: a prospective clinical observational study.//Radiology. 2015 Jan;274(1):170-80.
  43. Volkin D., Turkbey B., Hoang A.N. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and subsequent MRI/ultrasonography fusion-guided biopsy increase the detection of anteriorly located prostate cancers. // BJU Int. 2014 Dec;114(6b): E43-9.
  44. Salami S.S., Ben-Levi E., Yaskiv O. et al. In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious

- lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? *BJU Int.* 2015 Apr;115(4):562-70.
45. Diaz W.A., Hoang A.N., Turkbey B. Can Magnetic Resonance-Ultrasound Fusion Biopsy Improve Cancer Detection in Enlarged Prostates?//*J Urol.* 2015 Apr;193(4):1444-6.
46. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P C.M. et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement of the American Urological Association and the Society of Abdominal Radiology's Prostate Cancer Disease Focused Panel.//*J Urol.* 2016 Jun 16. pii: S0022-5347(16)30659-0. /j.juro.2016.06.079. [Epub ahead of print]
47. Matsuoka Y., Numao N., Saito K. Combination of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and extended prostate biopsy predicts lobes without significant cancer: application in patient selection for hemiblative focal therapy.//*Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):186-92.
48. de Rooij M., Crienen S., Witjes J.A. et al Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective.//*Eur Urol.* 2014 Sep;66(3):430-6.