

Сосновский Н.В., Розенгауз Е.В., Школьник М.И., Нестеров Д.В.

Современное состояние методов визуализации в выявлении рака предстательной железы

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г.Санкт-Петербург

Sosnovskii N.V., Rozengauz E.V., Shkolnik M.I., Nesterov D.V.

The current state of imaging techniques in the detection of prostate cancer

Резюме

В обзоре рассмотрены методы визуализации используемые в выявлении рака предстательной железы. Рассмотрена роль ультразвуковых методов, магнитной резонансной томографии, позитронно эмиссионной томографии, компьютерной томографии. На основании данных литературы проведено сопоставление операционных характеристик различных методов. Рассмотрены преимущества и недостатки методов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно резонансная томография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография

Summary

In the review we have described imaging techniques used in the detection of prostate cancer. The role of ultrasound techniques, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, computed tomography are reviewed. We have compared the operating characteristics of imaging techniques. The advantages and disadvantages of the methods are pointed.

Keywords: prostate cancer, transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, computed tomography, positron emission tomography / computed tomography

Введение

В клинической практике для установления диагноза рака предстательной железы используется мультимодальный подход с применением методов объективного исследования, лабораторной, лучевой и патоморфологической диагностики.

В данном обзоре литературы освещаются методы лучевой диагностики. Другие методики рассмотрены в объеме, необходимом для получения общей картины диагностического процесса рака предстательной железы и демонстрации места методов лучевой диагностики.

Согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (NCCN) методами скрининга РПДЖ являются пальцевое ректальное исследование предстательной железы, определение уровня простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). Окончательный диагноз РПДЖ устанавливается после патоморфологического исследования материала, полученного при биопсии предстательной железы и /или операционного материала. [45]

Задачами лучевой диагностики рака предстательной железы являются: скрининг; выявление опухоли предстательной железы и определение её локализации с целью выполнения прицельной биопсии; определение размера опухолевого узла и его взаимоотношения с окружающими

ми структурами; оценка вторичных изменений в лимфатических узлах, костях скелета, внутренних органах.

Наш обзор посвящён возможностям методов лучевой диагностики в выявлении опухоли РПДЖ. Мы не включали в наш обзор остеосцинтиграфию, так как данный метод используется преимущественно для выявления вторичных изменений в костях при уже подтверждённом диагнозе РПДЖ, а не для выявления опухоли предстательной железы.

Рекомендуемым подходом в диагностике РПДЖ является биопсия из 12 стандартных точек под контролем ТРУЗИ [55], [47], [8], [46]. Выполнение биопсии с учетом данных о локализации опухоли в предстательной железе позволяет увеличить выявляемость РПДЖ и уменьшить частоту повторных биопсий [7].

Цель данной статьи определить современные взгляды на возможности лучевой диагностики в выявлении рака предстательной железы.

Ультразвуковое исследование предстательной железы

Ультразвуковое исследование нашло широкое применение в диагностике заболеваний предстательной железы, в том числе и рака. Важным является оценка структуры органа, так как в большинстве случаев при УЗИ очаги РПДЖ выглядят как гипозоногенные участки.

Целесообразно использование трансректального ультразвукового исследования, являющегося более информативным в анализе структуры органа. Трансбдоминальная ультрасонография поз-воляет визуализировать РПЖ лишь тогда когда опухоль имеет очень большой размер. [3] Также трансбдоминальное исследование по сравнению с ТРУЗИ не позволяет оценить состояние капсулы предстательной железы. [4]

Трансректальное ультразвуковое исследование, наряду с пальцевым ректальным исследованием предстательной железы (ПРИ) и определением уровня простатического специфического антигена (ПСА) входит в триаду методов скрининга рака предстательной железы. [45] ТРУЗИ имеет следующие преимущества: оно является доступным методом визуализации предстательной железы, а также способом навигации при выполнении трансректальной биопсии простаты. Метод низкий по стоимости в сравнении с другими способами. Способ позволяет визуализировать в предстательной железе анатомические зоны. Периферическая зона как правило имеет слегка повышенную эхогенность, по сравнению с центральной зоной. [4] Чувствительность и специфичность ТРУЗИ составляет 50,87% и 91,93% соответственно. [2]

С методом цветового доплеровского (ЦДК) и энергетического картирования (ЭК) ситуация до конца неясна, а данные исследований противоречивы. По одним источникам ЦДК и ЭК существенно не повышают точности ТРУЗИ в выявлении РПЖ, по другим даже несколько снижают. [2], [13], [40] Перспективным методом в выявлении РПЖ является трёхмерная ульт-развуковая ангиография, под которой понимают сочетание ЦДК, ЭК, трёхмерную рекон-струкцию сосудов. Трёхмерная реконструкция в режиме ЭК позволяет оценить как капсулярные, так и уретральные сосуды простаты в целом, выявлять зоны асимметрии сосудистого рисунка и степень васкуляризации патологического очага. Для опухолевых сосудов характерно патологическое ветвление, неравномерный просвет, изменение состояния стенки, извитой

ход и наличие слепых карманов вместо концевых артериол. Чувствительность и специфичность данного метода составляют 75% и 86% соответственно. [4]

Трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы с внутривенным введением контрастных веществ позволяет лучше визуализировать гиповаскулярные участки тканей по сравнению с ЭК. [23] Данный способ визуализации позволяет определять участки с повышенным кровотоком в ткани предстательной железы. [14], [26], [24] Так как опухоли низкой степени злокачественности не обладают повышенным кровотоком, данный метод визуализации позволяет добиться повышения чувствительности преимущественно в выявлении опухолей высокой степени злокачественности. В мета-анализе 2013 года отмечены трудности сопоставления результатов исследований. [75] Во первых используется множество контрастных веществ с различными характеристиками. В большинстве исследований результаты визуализации сопоставлялись лишь с данными биопсии, а не с результатами гистологического исследования после радикальной простатэктомии. Также значение уровня ПСА варьировало в достаточно широких пределах. (Таблица 1) Чувствительность и специфичность для данного метода в выявлении рака предстательной железы составляют 70% и 74% соответственно. [75]

Эластография является новым методом визуализации рака предстательной железы, при котором изучается плотность ткани предстательной железы. Рак предстательной железы, как правило, имеет более высокую плотность по сравнению с неповреждённой тканью простаты. [62] Анализ литературы свидетельствует о низкой чувствительности и высокой специфичности данного метода, 34% и 93% соответственно. [71]

Объединение различных методик ультразвуковой диагностики улучшает возможности визуализации РПЖ. Операционные характеристики методов ультразвуковой диагностики РПЖ представлены в таблице №2.

Таблица 1. Исследования ТРУЗИ предстательной железы с контрастированием

Автор	Контрастное вещество	Метод морфологической верификации	Средняя концентрация ПСА, нг/мл
Bogers et al, 1999 [48]	Levovist®	Биопсия	18.6
Frauscher et al, 2002 [25]	Levovist®	Биопсия	4.6
Halpern et al, 2001 [42]	Definity®	Биопсия	Нет данных
Halpern et al, 2005 [22]	AF0150	Биопсия	9.5
Karaman et al, 2005 [20]	Levovist®	Биопсия	9.5
Mitterberger et al, 2010 [25]	Sulfur hexafluoride	Биопсия	4.5
Morelli et al, 2011 [24]	SonoVue®	Биопсия	8.2
Pelzer et al, 2005 [34]	SonoVue®	Биопсия	6.2
Roy et al, 2003 [41]	Нет данных	Биопсия	18.2
Seitz et al, 2011 [43]	SonoVue®	Простатэктомия	12.7
Taymoorian et al, 2007 [29]	SonoVue®	Биопсия	10.0
Unal et al, 2000 [59]	Levovist®	Простатэктомия	10.1
Xie et al, 2011 [66]	SonoVue®	Биопсия	22.1
Yang et al, 2008 [70]	SonoVue®	Биопсия	Нет данных
Yi et al, 2006 [72]	Levovist®	Биопсия	7.5
Zhao et al, 2011 [74]	SonoVue®	Биопсия	10.1

Таблица 2. Операционные характеристики методов ультразвуковой диагностики РПЖ

Метод	Чувствительность %	Специфичность %	Исследование
ТРУЗИ	51	91	А. Matić и др., 2010 [40]
ТРУЗИ ЦДК/ЭК	72	59	Е. Halpern и др., 2006 [26]
ТРУЗИ трёхмерная ангиография	75	86	Евтушенко Е.В и др., 2004 [4]
ТРУЗИ с контрастированием	70	74	L. Yanmi, 2013 [75]
ТРУЗИ эластография	34	93	J. Teng, 2012 [71]

МРТ предстательной железы

Изучение роли МРТ в диагностике РПЖ началось с появления первых МР-томографов. [52], [68], [67] Быстрые спин-эхо изображения стали широко применяться в диагностике РПЖ. [65],[56],[51],[13] Зональная анатомия предстательной железы лучше визуализируется на Т2-взвешенных изображениях (Т2-ВИ). Для РПЖ характерна низкая интенсивность сигнала на Т2-ВИ на фоне сигнала высокой интенсивности от нормальной периферической зоны предстательной железы. Выявление опухолевых изменений в транзитной зоне проблематично в виду того что они изоденсны. Чувствительность и специфичность диагностики РПЖ по Т2-ВИ даже при использовании эндоректальной катушки имеет, по данным разных авторов, широкие пределы: чувствительность составляет 77-91 %, а специфичность – 27-61%. [30], [32] При использовании приёмной катушки для тела чувствительность и специфичность диагностики на основе Т2-ВИ составляет 45% и 73%, соответственно [36].

Т1-ВИ не используются для первичной визуализации РПЖ, однако позволяют оценить состояние лимфоузлов и дифференцировать опухоль и кровоизлияния возникающие после биопсии. [1] Для улучшения специфичности МРТ диагностики РПЖ была разработана и внедрена МР-спектроскопия (МРС). Признаком рака предстательной железы при МРС является повышение концентрации холина и снижение цитрата в области локализации специфического неопластического процесса. [49] Вошла в практику МРТ с получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (Apparent Diffusion Coefficient или ADC), сокращенно ИКД. Признаком РПЖ является выявление участков предстательной железы со снижением коэффициента диффузии. [69] Чувствительность и специфичность ДВИ составляет 69% и 89% соответственно. [12] Чувствительность и специфичность МР-спектроскопии находятся в интервалах (73-89%) и (58-76%), соответственно. [50] При контрастном усилении среднее время транзита, скорость кровотока, сосудистая проницаемость и объем межклеточного пространства в опухолевой ткани выше чем в нормальной. [10], [9], [29], [28], [53]. Признаком РПЖ является быстрое и активное накопление МР-контрастного агента. Чувствительность и специфичность МРТ с контрастным усилением находятся в интервалах (45-65%) и (81-89%) соответственно. [11]

Рядом исследований показано, что все вышеперечисленные методики являются взаимодополняющими и их совместное применение позволяет улучшить выявление РПЖ [15], [37], [38]. Протокол МРТ при котором помимо стандартных МРТ последовательностей применяются ДВИ, динамическая МРТ с внутривенным контрастированием и спектроскопия получил название мультипараметрическая МРТ (мпМРТ). Однако, анализ большого числа изображений привел к увеличению расхождений в толковании её результатов разными специалистами при анализе одних и тех же изображений [60], [63], [61]. В 2012 году Европейское общество мочеполовой радиологии опубликовало рекомендации по применению системы отчётности и анализа данных визуализации предстательной железы в выявлении РПЖ с помощью мпМРТ (Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS)). [6] В 2015 году вышла их обновленная версия. Несмотря на то, что эти рекомендации основаны на экспертном консенсусе, а не результатах клинических исследований, их использование позволяет добиться увеличения диагностической эффективности метода и уменьшения расхождения в толковании результатов [44], [39], [58], [35]. Чувствительность и специфичность мпМРТ с использованием PI-RADS составляет 82% и 82% соответственно [27].

По сравнению с другими методами эффективность мпМРТ имеет наибольшую доказательную базу и является единственным методом рекомендованным для локализации опухоли перед выполнением повторной биопсии у пациентов с подозрением на РПЖ. [55], [3], [8], [46]

Операционные характеристики методов МРТ в диагностике РПЖ представлены в таблице №3.

Позитронно-эмиссионная томография/ компьютерная томография

Наиболее распространенный радиофармпрепарат 18F-дезоксиглюкоза не используется для визуализации первичной опухоли, т.к. у 69-81 % первичных больших РПЖ очагов повышенного накопления 18F-ФДГ в предстательной железе визуализировать не удается. [16], [73] При визуализации РПЖ может быть использована ПЭТ/КТ с 18F/11С-холином.

Визуализация с помощью меченого изотопом холина основана на высокой пролиферативной активности и активизации холин-киназы в опухолевых клетках [57], [5]

Таблица 3. Операционные характеристики методов МРТ в диагностике РПЖ

Метод	Чувствительность %	Специфичность %	Исследование
МРТ Т2-ВИ	77-91	27-61	Н. Hricak, 2005 [32]
МРТ ДВИ	69	89	С. Heng, 2012 [12]
МРТ спектроскопия	73-89	58-76	P. Wang, 2008 [50]
МРТ с контрастированием	45-65	81-89	С. Heng, 2015 [11]
Мультипараметрическая МРТ	82	82	Е. Hamoen, 2015 [27]

Таблица 4. Операционные характеристики КТ с контрастированием в диагностике РПЖ

Автор	Чувствительность, %	Специфичность, %
Prando, 2000 [54]	88	90
Schieda, 2015 [64]	63-76	-
Glazer, 2014 [21]	20	97
Jia, 2016 [33]	63	100

Мета-анализ проведенный Evangelista, L. et al. показал, что диагностическая эффективность ПЭТ/КТ с 18F/ПС-холином незначительно отличается от МРТ [19]. Чувствительность и специфичность составили 62 и 59%. Однако вошедшие в мета-анализ исследования были выполнены до введения PI-RADS. Таким образом, применение ПЭТ/КТ для визуализации первичной опухоли предстательной железы при отсутствии показаний к МРТ нецелесообразно.

Компьютерная томография

Визуализация РПЖ с помощью КТ основана на повышении кровотока в аденокарциномах предстательной железы и соответственно накоплении ими контрастного вещества. Первые исследования показали, что КТ с внутривенным контрастированием значительно уступает МРТ и не позволяет отчетливо дифференцировать опухоль [22], [18], [31], [17]. Однако, исследования проведенные на современных томографах с использованием болюсного контрастирования продемонстрировали, что метод позволяет выявлять РПЖ с высокой специфичностью (Таблица 4). Jia et al. показали, что чувствительность КТ уступает мМРТ (63% vs. 88%), однако специфичность КТ выше (100% vs. 86%) [33]. Эти работы проведены на не-больших выборках и указывают на необходимость проведения дополнительных

исследований и пересмотра роли КТ в первичной диагностике РПЖ.

Заключение

По данным литературы добавление контрастирования повышает диагностические возможности каждого метода, по сравнению с его использованием без контрастирования, в выявлении РПЖ. На сегодняшний день, на основании анализа литературы наибольшими операционными характеристиками в визуализации РПЖ обладает мультипараметрическая МРТ. ■

Сосновский Никита Валерьевич – аспирант отделения оперативной урологии ФГБУ РНЦРХТ, г. Санкт-Петербург, Розенгауз Евгений Владимирович – д-р мед. наук, заведующий отделением компьютерной томографии ФГБУ РНЦРХТ г. Санкт-Петербург, Шкальчик Михаил Иосифович – д-р мед. наук, руководитель отделения оперативной урологии ФГБУ РНЦРХТ г. Санкт-Петербург, Нестеров Денис Валерьевич – аспирант отделения компьютерной томографии ФГБУ РНЦРХТ г. Санкт-Петербург, Автор, ответственный за переписку - Сосновский Никита Валерьевич. 198206, г. Санкт-Петербург, Петергофское шоссе, 45-46А, Российская Федерация. Тел.: +7 (950) 001 57 62. E-mail: urologsosnovskiy@yandex.ru

Литература:

1. Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О., Губский И.Л., Тюрин И.Е., Долгушин Б.И., Матвеев В.Б., Камолов Б.Ш. Мультипараметрическая МРТ в диагностике рака предстательной железы Российской электронной журнал радиологии. 2013(4). Available at: <http://www.rejr.ru/volume/12/achverdieva.pdf> (Дата обращения 15.03.2016)
2. Ештушенко Е.В., Минько Е.А., Холин А.В., Михайлова

- Е.А. Ультразвуковая ангиография в диагностике рака предстательной железы. Санкт-Петербург. Издательский дом СПбМАПО, 2004. - 92с.
3. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. М.: Медициноское издание, 1999. - 154с.
 4. Петров С.Б Хирургия предстательной железы. - СПб.: Издательство Сергея Ходова, 2004. - 270с
 5. Ackerstaff E, Pflug B, Nelson J, et al: Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res* 61:3599-3603, 2001
 6. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22:746-57.
 7. Bjurlin M.A. et al. Optimization of initial prostate biopsy in clinical practice: sampling, labeling and specimen processing // *J. Urol.* 2013. Vol. 189, № 6. P 2039-2046.
 8. Bogers HA, Sedelaar JP, Beerlage HP, et al. Contrast-enhanced three-dimensional power Doppler angiography of the human prostate: correlation with biopsy outcome. *Urology* 1999; 54:97-104. Bolla M. et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2015.
 9. Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ. Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MRI. // *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15:621-628.
 10. Buckley DL, Roberts C, Parker GJ, Logue JP, Hutchinson CE. Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging—initial experience. // *Radiology* 2004;233:709-715.
 11. Cher Heng Tan, Brian Paul Hobbs, Wei Wei, Vikas Kundra. Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis *AJR* 2015; 204:W439-W448
 12. Cher Heng Tan, Wei Wei, Valen Johnson, Vikas Kundra. Diffusion-Weighted MRI in the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis. *AJR* 2012; 199:822-829
 13. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and H MR spectroscopy. // *RadioGraphics* 2004; 24 (suppl 1): S167-S180.
 14. Cornud F, Hamida K, Flam T, et al. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175(4):1161-1168.
 15. Delongchamps, N. B. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. *BJU International* 107, 1411-1418 (2011).
 16. Effert, P J. et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J. Urol.* 155, 994-998 (1996)
 17. Emory T.H. et al. Use of CT to reduce understaging in prostatic cancer: comparison with conventional staging techniques // *AJR Am J Roentgenol.* 1983. Vol. 141, № 2. P. 351-354.
 18. Engeler C.E., Wasserman N.F, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives // *Urology.* 1992. Vol. 40, № 4. P. 346-350.
 19. Evangelista, L. et al. Comparative studies of radiolabeled choline positron emission tomography, histology of primary tumor and other imaging modalities in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Imaging* 1, 99-109 (2013).
 20. Frauscher F, Klausner A, Volgger H, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002; 167:1648-1652.
 21. Glazer DI, Davenport MS, Khalatbari S, et al. Mass-like peripheral zone enhancement on CT is predictive of higher-grade (Gleason 4 + 3 and higher) prostate cancer. *Abdom Imaging* 2014.
 22. Golimbu M. et al. CAT scanning in staging of prostatic cancer // *Urology.* 1981. Vol. 18, № 3. P 305-308.
 23. Halpern EJ, Frauscher F, Strup SE, et al. Prostate: high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. *Radiology.* 2002;225(1):71-77.
 24. Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, et al. Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging. *Cancer.* 2005;104(11):2373-2383.
 25. Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. Prostate cancer: contrast-enhanced us for detection. *Radiology.* 2001;219(1):219-225.
 26. Halpern EJ. Contrast-enhanced ultrasound imaging of prostate cancer. *Rev Urol.* 2006;(8 suppl 1):S29-S37.
 27. Hamoen E.H.J. 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. Vol. 67, № 6. P 1112-1121.
 28. Hawighorst H, Knopp MV, Debus J, et al. Pharmacokinetic MRI for assessment of malignant glioma response to stereotactic radiotherapy: initial results. // *J Magn Reson Imaging* 1998; 8:783-788.
 29. Heijmink S, van Moerkerk H, Kiemeny L, et al. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol.* 2006;16(4):927-938. Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ. Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR-mammography. // *Magn Reson Med* 1995; 33:506-514
 30. Hricak H, White S, Vigneron D, et al. Cancer of the prostate gland: MR imaging with pelvic-phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. // *Radiology* 1994 ; 193:703-709.
 31. Hricak H. et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging // *Radiology.* 1987.

- Vol. 162, № 2. P 331–336.
32. Hricak H. MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer // *Br. J. Radiol.* - 2005. – Vol. 78, Spec. №2. – P/ 103–111.
 33. Jia J.B. et al. Prostate cancer on computed tomography: A direct comparison with multi-parametric magnetic resonance imaging and tissue pathology // *European Journal of Radiology*. 2016. Vol. 85, № 1. P 261–267.
 34. Karaman CZ, Unsal A, Akdilli A. et al. The value of contrast enhanced power Doppler ultra-sonography in differentiating hypoechoic lesions in the peripheral zone of prostate. *Eur J Radiol* 2005; 54:148–155.
 35. Kasel-Seibert M. et al. Assessment of PI-RADS v2 for the Detection of Prostate Cancer // *Eur J Radiol*. 2016. Vol. 85, № 4. P. 726–731.
 36. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. // *J Magn Reson Imaging* 2005; 22:639–646.
 37. Langer, D. L. et al. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 30, 327–334 (2009).
 38. Langer, D. L. et al. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the re-relationships between ADC, T2, K(trans), v(e), and corresponding histologic features. *Radiology* 255, 485–494 (2010).
 39. Lin W.-C. et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate: Diagnostic Performance and Inter-reader Agreement of Two Scoring Systems // *Br J Radiol*. 2016. P. 20151056.
 40. Maricic A, Valencic M, Sotosek S, Oguic R, Ivancic A, Ahel J. Transrectal sonography in prostate cancer detection—our 25 years experience of implementation. *Coll Antropol.* 2010 Apr;34 Suppl 2:239–42.
 41. Mitterberger M, Aigner F, Pinggera GM, et al. Contrast-enhanced colour Doppler-targeted prostate biopsy: correlation of a subjective blood-flow rating scale with the histopathological outcome of the biopsy. *BJU Int* 2010; 106:1315–1318.
 42. Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. *J Urol.* 2007;178(2):464–468.
 43. Morelli G, Pagni R, Mariani C, et al. Results of vardenafil mediated power Doppler ultra-sound, contrast enhanced ultrasound and systematic random biopsies to detect prostate cancer. *J Urol* 2011; 185:2126–2131.
 44. Muller B.G. et al. Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging // *Radiology*. 2015. Vol. 277, № 3. P 741–750.
 45. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed March 15, 2013.
 46. NCCN guidelines Prostate Cancer Early Detection v1-2016
 47. Parker C. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2015. Vol. 26, № suppl 5. P. v69–v77.
 48. Pelzer A, Bektic J, Berger AP, et al. Prostate cancer detection in men with prostate specific antigen 4 to 10 ng/ml using a combined approach of contrast enhanced color Doppler targeted and systematic biopsy. *J Urol.* 2005;173(6):1926–1929.
 49. Peng Wang, You-min Guo, Min Liu, Yong-qian Qiang, Xiao-juan Guo, Yi-li Zhang, Xiao-Yi Duan, Qiu-Juan Zhang, Weifeng Liang. A Meta-Analysis of the Accuracy of Prostate Cancer Studies Which Use Magnetic Resonance Spectroscopy as a Diagnostic Tool. *Korean J Radiol* 2008;9:432–438
 50. Peng Wang, You-min Guo, Min Liu, Yong-qian Qiang, Xiao-juan Guo, Yi-li Zhang, Xiao-Yi Duan, Qiu-Juan Zhang, Weifeng Liang. A Meta-Analysis of the Accuracy of Prostate Cancer Studies Which Use Magnetic Resonance Spectroscopy as a Diagnostic Tool. *Korean J Radiol* 2008;9:432–438
 51. Perrotti M, Kaufman RP Jr, Jennings TA, et al. Endorectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? // *J Urol* 1996; 156:106–109.
 52. Poon, P. Y et al. Magnetic resonance imaging of the prostate. *Radiology* 154, 143–149 (1985).
 53. Port RE, Knopp MV, Hoffmann U, Milker-Zabel S, Brix G. Multicompartment analysis of gadolinium chelate kinetics: blood-tissue exchange in mammary tumors as monitored by dynamic MR imaging. // *J Magn Reson Imaging* 1999; 10:233–241.
 54. Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:343–6.
 55. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE, 2014.
 56. Quinn SF, Franzini DA, Demlow TA, et al. MRI of prostate cancer with an endorectal surface coil technique: correlation with whole mount specimens. // *Radiology* 1994;190:323–327.
 57. Ratnam S, Kent C: Early increase in choline kinase activity upon induction of the H-ras onco-gene in mouse fibroblast cell lines. *Arch Biochem Biophys* 323:313–322, 1995
 58. Renard-Penna R. et al. Prostate Imaging Reporting and Data System and Likert Scoring System: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy // *Radiology*. 2015. Vol. 275, № 2. P 458–468.
 59. Roy C, Buy X, Lang H, et al. Contrast enhanced color Doppler endorectal sonography of prostate: efficiency for detecting peripheral zone tumors and role for biopsy procedure. *J Urol* 2003; 170(1):69–72.
 60. Ruprecht O. et al. MRI of the prostate: Interobserver

- agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy // *European Journal of Radiology*. 2012. Vol. 81, № 3. P. 456–460.
61. Ruprecht O. et al. MRI of the prostate: interobserver agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy // *Eur J Radiol*. 2012. Vol. 81, № 3. P. 456–460.
62. Salomon G, Kellerman J, Thederan I, et al. Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54(6):1354-1362.
63. Scheidler J. et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging—clinicopathologic study // *Radiology*. 1999. Vol. 213, № 2. P. 473–480.
64. Schieda N, Al-Dandan O, Shabana W, Flood TA, Malone SC. Is primary tumor detectable in prostatic carcinoma at routine contrast-enhanced CT? *Clinical Imaging* 39 (2015) 623–626
65. Schnall MD, Lenkinski RE, Pollack HM, Imai Y, Kressel HY. Prostate: MR imaging with an endorectal surface coil. // *Radiology* 1989; 172:570-574.
66. Seitz M, Gratzke C, Schlenker B, et al. Contrast-enhanced transrectal ultrasound (CE-TRUS) with cadence-contrast pulse sequence (CPS) technology for the identification of prostate cancer *Urol Oncol* 2011; 29:295–301.
67. Steyn, J. H. & Smith, F. W. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging of the Prostate. *British Journal of Urology* 56, 679–681 (1984).
68. Steyn, J. H. & Smith, F. W. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *Br J Urol* 54, 726–728 (1982).
69. Tanimoto A, Nakashina J, Kohno H, et al. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. // *J Magn Recon Imaging*. 2007;25:146-152.
70. Taymoorian K, Thomas A, Slowinski T, et al. Transrectal broadband-Doppler sonography with intravenous contrast medium administration for prostate imaging and biopsy in men with an elevated PSA value and previous negative biopsies. *Anticancer Res*; 2007; 27:4315–4320.
71. Teng J, Chen M, Gao Y, Yao Y, Chen L, Xu D. Transrectal sonoelastography in the detection of prostate cancers: A Meta-Analysis. *BJUI*. 2012.
72. Unal D, Sedelaar JP, Aarnink RG, et al. Three-dimensional contrast-enhanced power Doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer *BJU Int* 2000; 86:58–64.
73. Watanabe, H. et al. Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with 11C-choline PET, 18F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 31, 1151–1156 (2010)
74. Xie SW, Li HL, Du J, et al. Contrast-enhanced ultrasonography with contrast-tuned imaging technology for the detection of prostate cancer: comparison with conventional ultrasonography. *BJU Int* 2011; 109: 1620–1626.
75. Yanmi Li, MD, Jie Tang, MD, Xiang Fei, MD, Yi Gao, MD. Diagnostic Performance of Contrast Enhanced Ultrasound in Patients with Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *AUR*. 2013.