

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Воробьев Андрей Александрович

**Диагностика местного рецидива рака предстательной железы с
использованием гистосканирования у пациентов после радикальной
простатэктомии**

14.01.23 – Урология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Амосов Александр Валентинович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, академик РАН,

Каприн Андрей Дмитриевич

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ДИАГНОСТИКА И ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОСТАТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Эпидемиология.....	13
1.2 Скрининг	14
1.3 Хирургическое лечение рака предстательной железы.....	15
1.4 Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии	17
1.5 Местный рецидив после РПЭ.....	18
1.6 Современные методы визуализации местного рецидива рака простаты после РПЭ ..	19
1.7 Пальцевое ректальное исследование	20
1.8 Мультипараметрическая МРТ.....	21
1.9 МСКТ с в/в контрастированием.....	23
1.10 Остеосцинтиграфия.....	24
1.11 Позитронно-эмиссионная томография.....	25
1.12 ТРУЗИ с доплерографией.....	27
1.13 Биопсия зоны пузырно-уретрального анастомоза под контролем гистосканирования	29
1.14 Гистосканирование.....	31
Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Характеристика обследуемых больных	37
2.2 Гистосканирование области пузырно-уретрального анастомоза	37
2.3 Результаты обследования пациентов	44
Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕЦИДИВА РАКА ПРОСТАТЫ ПОСЛЕ РПЭ.....	57
Клиническое наблюдение №1	78
Клиническое наблюдение №2	83
Клиническое наблюдение №3	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РАКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ОКРАЩЕНИЙ.....	101

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ	102
----------------------------	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Все больше внимания уделяется раку предстательной железы в структуре онкологических заболеваний. Являясь одним из наиболее изученных онкологических заболеваний, он по прежнему является причиной смертности многих онкологических больных по всему миру. На его долю приходится 15% всех диагностированных раков [24]. Так встречаемость его в мире в возрасте до 30 лет составляет 5% и увеличивается в 1,7 раза каждые следующие 10 лет до 59% у мужчин старше 79 лет [25].

Выявлено увеличение встречаемости РПЖ в отдельных географических зонах. Наибольшая частота встречаемости отмечена в Австралии, Новой Зеландии, Северной Америке (от 97,2 до 111,6 на 100000 населения) и Восточной и Западной Европе (от 85 до 94,9 соответственно). Низкая же встречаемость РПЖ в Центральной, Южной и Восточной Азии (от 4,5 до 10,5)[24, 114].

В нашей стране РПЖ находится на 4 месте по встречаемости среди всех опухолевых заболеваний и прирост количества больных с 2000 по 2010 год достиг 155% (с 37442 до 107942 больных). Зачастую прирост заболеваемости РПЖ связан с усилением скрининга, совершенствованием методов диагностики и стареющей популяции. Так на 2010г. число зарегистрированных случаев первично-выявленного рака в России составляло: до 60 лет – 3550 пациентов, от 60 до 69 лет – 7986, старше 69 лет - 14732. Постадийное распределение больных за то же время показало, что доля локализованного РПЖ(1-2стадия) составила 44,8%, местнораспространенного РПЖ (3 стадия) составила 34,9%, метастатического РПЖ (4 стадия) – 18,5%. В то же время пятилетняя канцерспецифическая выживаемость у больных с локализованной и местнораспространенной формами РПЖ близка к 100%, у пациентов с метастатической формой РПЖ всего 34% [1].

Методом выбора в лечении больных с локализованной формой рака простаты во всем мире по прежнему остается радикальная простатэктомия. Последние исследования так же говорят о повышении десятилетней канцерспецифичной выживаемости после РПЭ в рамках мультимодального подхода у больных с местно-распространенными стадиями рака простаты до 87% [2]. Отсутствие же радикального лечения у этой когорты больных, ведет к увеличению показателей 10 – и 15 –летней смертности от РПЖ до 28,8 и 35,5% соответственно [26].

Разделение больных по группам риска позволяет с большей точностью прогнозировать вероятность рецидива после РПЭ и определить тактику и объем последующего лечения. Так пациентов с локализованным РПЖ делят на группы низкого, промежуточного и высокого риска. В группу низкого риска входят больные с уровнем ПСА <10нг/мл., индексом Глисона < 7, стадией сT1-2a. К группе промежуточного риска относят больных с ПСА 10-20 нг/мл. или индексом Глисона =7 или стадией сT2b. Группу высокого же риска составляют больные с ПСА >20нг/мл., индексом Глисона > 7, стадией сT2c. К местно-распространенному процессу относят только пациентов со стадией T3-4 или cN+[113].

В настоящее время самым чувствительным методом оценки эффективности радикального хирургического лечения, принято считать динамику уровня ПСА сыворотки крови в послеоперационном периоде. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов повышение ПСА крови более 0,2 нг/мл. после РПЭ считается биохимическим рецидивом [27, 28, 29]. У 27-53% больных после РПЭ развивается биохимический рецидив, а 16-35% из них требуется проведение дальнейшего лечения [30]. Следует понимать, что наличие биохимического рецидива не приговор для больного и свидетельствует лишь о недостаточной эффективности хирургического пособия[21]. В двух крупных исследованиях, включавших 1997 и 2400 больных, только у 23-34% развился клинический рецидив и 6% из них погибли от РПЖ [32, 34]. Однако, в настоящее время не существует ни

одного инструментального метода исследования, который бы указал на наличие рецидива рака простаты раньше развития биохимического рецидива. Повышение показателя сывороточного ПСА существенно опережает результаты выявления рецидива РПЖ всеми лучевыми методами [31,85].

Увеличение числа больных подвергнутых РПЭ в группе высокого риска РПЖ, а также пациентов с местнораспространенными формами РПЖ закономерно ведет к увеличению количества рецидивов рака, что требует совершенствования лабораторных и инструментальных методов диагностики [87, 101,109]. А рост числа пациентов с местным рецидивом делает лечение таких пациентов социально значимой актуальной проблемой [96].

От современных методов визуализации требуется точное определение локализации местного рецидива для планирования дальнейшего лечения. Биопсия области пузырно-уретрального анастомоза под контролем ТРУЗИ является основным методом морфологической верификации местного рецидива РПЖ после РПЭ. Однако чувствительность ТРУЗИ остается низкой (не более 71%) [35].

Внедрение технологии гистосканирования, обладающей большей специфичностью и чувствительностью по сравнению с ТРУЗИ, значительно повысило диагностические возможности [76, 80, 81]. Гистосканирование – это метод исследования по технологии HistoScanning™, основанный на математическом анализе графических данных ТРУЗИ в режиме 3D. Зоны, выделяемые при гистосканировании, не различимы при стандартном ТРУЗИ в серой шкале и доплеровском режиме, т.к. обрабатывается только ультразвуковой сигнал в «чистом» виде с разрешающей способностью 10^{-5} м.

Гистосканирование представляет доступный, безопасный и неизвазивный метод диагностики с возможностью визуализации фокусов РПЖ объемом от $0,2\text{см}^3$, который никогда не использовался в диагностике местного рецидива РПЖ после РПЭ.

Данная методика, по нашему мнению, позволяет эффективно выявлять подозрительные на рак участки в зоне ПУА для прицельного выполнения пункционной трансректальной биопсии и ранней диагностики местного рецидива РПЖ.

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики местного рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии.

Задачи исследования

1. Изучить информативность гистосканирования в диагностике местного рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.
2. Оценить чувствительность и специфичность рутинных методов диагностики местного рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии, таких как: магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным усилением; трансректальное ультразвуковое исследование и цифровое доплеровское картирование, а так же пальцевое ректальное исследование.
3. Сравнить рутинные методы диагностики местного рецидива рака простаты у пациентов после простатэктомии с гистосканированием.
4. Определить место гистосканирования в комплексной диагностике местного рецидива рака предстательной железы у больных после радикальной простатэктомии.
5. Оценить минимальный диагностически значимый объем подозрительной на рак ткани, выявленный при гистосканировании зоны пузырно-уретрального анастомоза.

Научная новизна исследования

1. Впервые изучена эффективность применения гистосканирования в выявлении локального рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии.
2. Впервые произведено сравнение гистосканирования зоны пузырно-уретрального анастомоза с другими методами диагностики местного рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии.
3. Впервые доказано преимущество выполнения трансректальной биопсии зоны ПУА с использованием навигации по результатам гистосканирования.

Практическая значимость

1. С целью повышения информативности выявления местного рецидива РПЖ у больных после РПЖ рекомендуется использовать ГС в рамках мультипараметрического ТРУЗИ.
2. Для повышения информативности диагностики местного рецидива РПЖ у больных после РПЭ при трансректальной биопсии ПУА рекомендовано использовать навигацию с прицельным получением биоптатов из подозрительных участков, выявленных при ГС.

Положения, выносимые на защиту

1. Гистосканирование является информативным методом в диагностике местного рецидива РПЖ после РПЭ.
2. Гистосканирование может применяться как скрининг метод в рамках мультипараметрического ТРУЗИ в диагностике местного рецидива РПЖ у пациентов после РПЭ.
3. Использование прицельной трансректальной биопсии подозрительных участков на местный рецидив РПЖ по данным ГС повышает ее информативность.

Публикации

1. В 2014г. опубликовано 2 тезиса на 14 конгрессе РОУ, 1 доклад.
2. В 2015г. опубликован 1 тезис на 15 конгрессе РОУ.
3. В 2015г. опубликована статья «Диагностика и лечение локального рецидива
4. рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии
5. с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного
- фокусированного ультразвука» в журнале рецензируемом ВАК
- «Ультразвуковая и функциональная диагностика. №4S, страницы 39-40».
6. В 2015г. опубликована статья «Фокальное лечение больных раком
- предстательной железы фокусированным высокоинтенсивным ультразвуком
- (HIFU)» в рецензируемом ВАК журнале «Медицинский вестник
- Башкорхостана. Том 10, №3, страницы 157-159».
7. В 2015г. 1 доклад на 7 съезде российской ассоциации специалистов УЗ
- диагностики в медицине
8. В 2016г. опубликована статья «Применение гистосканирования в ранней
- диагностике рака предстательной железы» в рецензируемом ВАК журнале
- «Вопросы урологии и андрологии. Том 4, №2, страницы 5-10».
9. В 2016г. опубликована статья «Первый опыт диагностики локального
- рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии» в
- рецензируемом ВАК журнале «Медицинский вестник Башкорхостана. Том 11,
- №3, страницы 53-55».
10. В 2016г. опубликован 1 тезис на эндоурологическая конференции в г.
- Ростове.
11. В 2016г. опубликована статья «Диагностика рака предстательной железы с
- помощью оценки жесткости различных типов ткани с использованием
- ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной» в рецензируемом ВАК
- журнале «Урология 2016/№3».

12. В 2016г. опубликована статья «Диагностика рака предстательной железы с использованием гистосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной» в рецензируемом ВАК журнале «Онкоурология №2/2016 Том 12».

13. В 2017г. опубликована статья «Гемиабляция локализованного рака простаты высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком» в рецензируемом ВАК журнале «Медицинский вестник Башкортостана. Том 12, №3, страницы 97-100».

Апробация работы:

Работа апробирована 14.06.2019г

- на научной конференции сотрудников Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова(Сеченовский Университет) Минздрава России г. Москвы 2019г.;

Объем и структура работы:

Материалы диссертации изложены на 117 страницах машинописного текста, включают 18 рисунков, 23 таблицы и 27 диаграмм. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов, методов и результатов собственных исследований, общего заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 121 источник.

ГЛАВА I. ДИАГНОСТИКА И ВИДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРОСТАТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология

Рак простаты стал четвертым наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди мужского и женского населения в мире и вторым по распространенности у мужчин. По исследованиям ВОЗ в 2012г. в мире было диагностировано 1,1 млн. новых случаев рака простаты, что составило 15% рака у мужчин. В связи с высоким уровнем развития медицины, почти 70% из них (759тыс.) выявлены в развитых странах. Давно выявлена географическая зависимость встречаемости РПЖ, в зависимости от региона проживания она варьирует более чем в 25 раз по всему миру. Высочайшие показатели зарегистрированы в Австралии, новой Зеландии, Северной Америке, западной и северной Европе (от 94,9 до 111,6 на 100000). Это связано преимущественно с широким распространением скрининга ПСА и следующей за ним биопсией простаты. Так же остаются высоки показатели и в менее развитых регионах, таких как страны Карибского бассейна, Южная Африка, Южная Америка (от 61,7 до 79,8). Однако, остаются низкими показатели заболеваемости в странах Восточной, Южной и Центральной Азии (от 4,5 до 10,5), [36].

Среди мужского населения РПЖ является пятой ведущей причиной онкологической смертности, что составляет 6,6% от общей мужской смертности от рака (307тыс. смертей). Не смотря на вариации заболеваемости, показатели смертности географически варьирует меньше и различаются не более чем в 10 раз (от 3 до 30 на 100тыс.). Смертность от РПЖ выше в менее развитых регионах (165тыс. против 142тыс. соответственно). Так же, наиболее высокой смертность остается в популяции Африканского происхождения (Карибский бассейн – 29,

Африка южнее сахары 19-24 на 100тыс.). Промежуточной является смертность в Северной и Южной Америке и Океании. Очень низкая в странах Азии (2,9 на 100тыс.).

1.2 Скрининг

Во всех странах прирост заболеваемости раком простаты как правило обусловлен усилением скрининга среди мужской популяции. Прорывом в диагностике РПЖ стало открытие в 1970г. Ричардом Аблином простатспецифического антигена – гликопротеина, вырабатываемого предстательной железой. Его функцией является разжижение спермы, повышение подвижности сперматозоидов, а также разжижения цервикальной слизи. Это привело к революции в скрининге и раннем выявлении РПЖ.

Эффективность скрининга ПСА была доказана в 1991г., когда Catalona и соавт. объявили о когорте из 1653 мужчин, которым был выполнен анализ ПСА крови в дополнение к пальцевому ректальному обследованию. С помощью биопсии простаты в группе риска (с уровнем ПСА ≥ 4) рак был выявлен у 33% обследуемых. Однако тогда же были выявлены и «доброкачественные причины» повышения ПСА крови, такие как гиперплазия простаты, ПРИ, биопсией или недавним воспалительный процесс. Так же отмечено повышение уровня ПСА с возрастом.

Скрининг ПСА в 90х. годах XX века в США привел к резкому увеличению количества (до 90%) выявленных случаев локализованного РПЖ и снижению канцерспецифической смертности. В последние два десятилетия пятилетняя выживаемость выросла с 76 до 99%, а десятилетняя достигла 92% [37].

Не смотря на явную революционность методики скрининга ПСА в настоящее время она начинает терять первостепенную важность и все больше становится лишь частью комплекса диагностических мероприятий в диагностике рака простаты. Так в 2009г. было опубликовано 2 крупнейших рабдомизированных исследования, оценивших эффективность скрининга РПЖ в популяции. Минимальное влияние

скрининга получено в исследовании Prostate, Lung, Colorectal and Ovary (PLCO), проведенном в США. В данном исследовании проведение скрининга увеличило выявление РПЖ, но совсем не повлияло на смертность от РПЖ. Вторым стало европейское рандомизированное исследование (ERSPC), которое проводилось в нескольких европейских центрах. В 75,9% случаев биопсии, выполненные при повышенном ПСА были отрицательны. Результатом исследования стал вывод: для предотвращения единственной смерти от РПЖ необходимо обследовать 1055 мужчин, из которых у 37 будет выявлен РПЖ и проведено лечение, 36 из которых получат лечение, не влияющее на их выживаемость от РПЖ.

1.3 Хирургическое лечение рака предстательной железы

Основными радикальными методами первичного лечения локализованного РПЖ по прежнему остаются радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия (и/или брахитерапия). С ростом уровня технологий и точности методов диагностики развиваются так же альтернативные методы первичного хирургического лечения локализованного РПЖ. Рекомендованными методами лечения EAU 2017 так же считаются:

- криоабляция предстательной железы. Малоинвазивная методика, основанная на замораживании, которое вызывает гибель клеток, попавших в ледяной шар;

- HIFU терапия. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), воздействуя на предстательную железу сфокусированными ультразвуковыми волнами, источаемыми преобразователем, вызывает повреждение ткани предстательной железы за счет механического и термического воздействия и эффекта кавитации [38, 20]. Гибель клеток достигается при повышении температуры ткани простаты выше 65°C, подвергаясь в дальнейшем коагуляционному некрозу [97, 98, 100];

- фокальная терапия. Растущие возможности скрининга РПЖ привели к увеличению числа локализованного рака простаты, где ткань опухоли занимает до 10% объема железы, сочетаясь с локализацией только в одном очаге или в одной доле ПЖ [39, 40, 41]. Данный метод набирает все больше популярности, сочетая в себе безопасность и малоинвазивность. Фокальная терапия основана преимущественно на абляции ткани различными энергиями: криотерапии, HIFU или фотодинамической терапии, необратимой электропорации (Nano Knife), фокальной брахитерапии, технологии киберножа, лазерной интерстициальной абляции, радиочастотной абляции [14]. Целью же фокальной терапии является абляция выявленного очага опухоли и отсутствие воздействия на СНП, произвольный сфинктер, уретру.

- радикальная простатэктомия по прежнему остается золотым стандартом лечения локализованного, а в редких случаях, и местнораспространенного (в качестве первой линии терапии) рака простаты. Она выполняется 50% пациентов с диагностированным раком простаты [42]. Такой широкой распространенностью РПЭ обязана хорошим функциональным и онкологическим результатам и современным хирургическим подходам. За время применения этого хирургического подхода сформировалось множество техник выполнения РПЭ, отличающихся доступом и радикальностью операции.

Так по видам доступа выделяют:

- промежностную РПЭ, технику которой впервые разработал и описал еще в 1867г. Theodore Billroth. Именно промежностный доступ стал первым для осуществления радикальной простатэктомии;

- позадилобную простатэктомию, известную с 1941г. и получившая свою популярность в связи с традиционным использованием его у хирургов и урологов при операциях на органах малого таза;

- лапароскопическую и экстраперитонеоскопическую РПЭ. Эпоха лапароскопических операций началась в конце 80 годов прошлого века. С совершенствованием лапароскопической техники постоянно нарастала и сложность операций. Первые данные о лапароскопической простатэктомии были опубликованы в 1992г. W.W. Schuessler et al., где описывалась как крайне сложная и трудоемкая для хирурга операция. В связи с несовершенством лапароскопической техники данное пособие не получило тогда популярности в урологическом сообществе. Второе рождение лапароскопическая простатэктомия получила уже в 1998г., когда после доработки самой техники операции и лапароскопического инструментария В. Guillonneau и G. Vallancien во Франции успешно выполнили 65 пособий;

- лапароскопическую роботассистированную простатэктомию. Использование роботической системы в хирургической практике на данный момент является вершиной эволюции малоинвазивной хирургии. В урологическую практику роботассистированная простатэктомия пришла благодаря изобретению робота-хирурга и внедрения его в урологическую практику в 2000г. Мани Меноном в госпитале Генри Форда в США в 2000г. Это стало началом эпохи роботической хирургии в урологии.

1.4 Биохимический рецидив после радикальной простатэктомии

ПСА не является специфическим маркером рака простаты. Однако, подъем уровня ПСА после простатэктомии свидетельствует о наличии ткани, ее производящей в организме. Это может быть ткань доброкачественной гиперплазии предстательной железы, ткани аденокарциномы в ложе удаленной предстательной железы или отдаленные метастазы [43, 119]. Известно, что биохимический рецидив как правило опережает клинические проявления заболевания с медианой в 5 лет [111].

При выявлении биохимического рецидива колоссальное значение имеет дифференциальная диагностика местного и отдаленного рецидива. Дооперационные данные (стадия Т, величина ПСА, степень дифференцировки по Глиссону) и динамика ПСА (время его удвоения, срок до биохимического рецидива) позволяют предсказывать вероятность развития метастазов и смертность от РПЖ[96].

Продолжается исследование факторов риска рецидива и канцерспецифической смертности больных с диагностированным биохимическим рецидивом после РПЭ. По критериям эти пациенты разделены на две группы риска. Высокий риск у больных с временем удвоения ПСА <3 мес., инвазией в семенные пузырьки(рТ3b), Глиссоном после РПЭ более 7 баллов или биохимическим рецидивом ранее 3 лет после РПЭ. Группу низкого риска составляют пациенты с биохимическим рецидивом более чем через 3 года после РПЭ, Глиссоном после РПЭ менее 7 баллов, стадией рТ3а, локализованным РПЖ, временем удвоения ПСА более 12 месяцев [44, 45, 46, 47].

1.5 Местный рецидив после РПЭ

Местным(локальным) рецидивом после РПЭ принято считать появление очага опухоли в ложе удаленной предстательной железы и области пузырно-уретрального анастомоза при отсутствии лимфогенных или отдаленных метастазов [2]. Развитие местного рецидива РПЖ после РПЭ наблюдается от 10 до 35% наблюдений [6, 48, 49].

Сывороточный ПСА вырабатывается практически исключительно эпителиальными клетками предстательной железы и период его полураспада 3.15 дней. Из этого следует, что после эффективного радикального лечения через 21-30 дней уровень ПСА крови должен стать неопределяемым. Определяемый после лечения ПСА обычно указывает на наличие резидуальной нормальной ткани

предстательной железы, а рост ПСА выше послеоперационного надира указывает на рецидив рака [50, 10].

До настоящего времени основным и самым ранним критерием рецидива РПЖ принято считать повышение уровня ПСА сыворотки крови. Обоснованность такой зависимости впервые доказал Round, проведя наблюдение в течение 5 лет за пациентами после радикального лечения и не отметив случая рецидива РПЖ не сопровождающегося бы повышением ПСА [51].

Важной проблемой остается дифференциальная диагностика между местным рецидивом и отдаленными метастазами опухоли. Для этого в рекомендацияхEAU выделено 2 критерия: рост ПСА более чем 0,2нг/мл в течение 6-12 месяцев после РПЭ предполагает большую вероятность развития местного рецидива, тогда как повышение ПСА более 0,2нг/мл. за более короткий период времени свидетельствует больше в пользу наличия отдаленных метастазов. Вторым критерием является время удвоения ПСА [52, 95]. Некоторые авторы считают, что время удвоения ПСА менее 4 месяцев вероятнее соответствует наличию отдаленных метастазов, а более 12 месяцев больше свидетельствует о наличии местного рецидива [53].

1.6 Современные методы визуализации местного рецидива рака простаты после РПЭ

Своевременная диагностика, визуализация очага и гистологическое верификация позволяют определить тактику лечения этих больных и предотвратить развитие отдаленных метастазов и смерти больного от РПЖ [101].

Методы диагностики рецидива многовариантны и в большинстве случаев зависят от клинической ситуации, эмоционального фона пациента, его осведомленности о своём заболевании и необходимости послеоперационного наблюдения, а зачастую и оснащенности конкретного лечебно-профилактического

учреждения. Рутинными и наиболее доступными являются послеоперационный скрининг ПСА (выявление биохимического рецидива) и пальцевое ректальное исследование.

Сложность диагностики местного рецидива РПЖ, как правило, состоит в малом объеме опухолевой ткани и связанным с этим отсутствием клинических проявлений. В таких случаях не терять бдительность врачу помогает разделение пациентов по группам риска, описанным ранее. Группе высокого риска требуется проведение более активного мониторинга и ранней агрессивной терапии в случае выявления рецидива. Для группы же низкого риска тактика динамического наблюдения зачастую более предпочтительна.

До сих пор существует острая потребность в методах визуализации, способных выявить даже малый объем патологических изменений в тканях и определить их природу (раковая ткань, здоровая оставшаяся железистая ткань, грануляционная ткань, фиброз). Эти методы должны помочь дифференцировать послеоперационные изменения в ложе удаленной простаты при низком ПСА (менее 1 нг/мл.), чтобы помочь врачу начать своевременное эффективное лечение.

11.7 Пальцевое ректальное исследование

ПРИ является простым общедоступным и не инвазивным методом диагностики местного рецидива РПЖ после РПЭ. Однако, характерные изменения, которые возможно выявить при ПРИ после РПЭ отмечаются только у небольшой когорты больных (от 4,7 до 5,5%) [54, 55].

Ретроспективное исследование *San Obek et al.* в США еще в 1999г., включающее данные 501 больного перенесших позадилодную простатэктомию показало, что у 72(14,4%) развился биохимический рецидив. [55]. Только у 4 пациентов были выявлены изменения при ПРИ, у всех из них был подтвержден биохимический рецидив. ПРИ у больных с отсутствием роста ПСА показало свою

полную не эффективность [56]. Таким образом применение в диагностике местного рецидива РПЖ после простатэктомии ПРИ имеет смысл использовать только после измерения ПСА крови и подтверждения биохимического рецидива.

Позже А.К. Leventis et al. доказали, что ПРИ менее чувствительный, но более специфичный тест, чем ТРУЗИ [57]. Диагностированный при ТРУЗИ локальный рецидив в области пузырно-уретрального анастомоза в 50% случаев также был выявлен ПРИ. Авторы доказали, что у больных с заподозренным при ПРИ и ТРУЗИ рецидиве РПЖ в 100% наблюдений был выявлен путем трансректальной биопсии, а в 49% случаев рецидив РПЖ был выявлен только при выявлении изменений по данным ТРУЗИ.

1.8 Мультипараметрическая МРТ

За последние 20 лет МРТ претерпел большие изменения как клинический метод диагностики. Изобретение эндоректальной катушки в диагностике рака предстательной железы позволило получать Т2-взвешанные изображения, максимально повысив возможность дифференцировки тканей предстательной железы.

МпМРТ предстательной железы обладает наибольшей точностью среди всех методов диагностики рака предстательной железы [116, 117]. Данное исследование является комплексом методов магнитно-резонансной томографии, сочетающий набор томограмм в режимах Т1- и Т2- взвешенных изображений, диффузно-взвешенных изображений(ДВИ), карт измеряемого коэффициента диффузии(ИКД), динамический МРТ с контрастным усилением на основе Т1 взвешенных изображений и 1H-спектроскопии. Данные в последующем подвергаются процессорной обработке на рабочей станции.

Метод внутривенного контрастного усиления позволяет визуализировать опухолевую ткань на эхо-взвешанных изображениях, оценивая неоангиогенез в момент прохождения контраста гадолиния.

ДВИ дают качественную и количественную информацию о плотности тканей и целостности клеточных мембран. Молекулы воды беспрепятственно перемещаются во внутриклеточном и внеклеточном пространстве. В опухолевой ткани в предстательной железе происходит уменьшение межклеточных промежутков, что ограничивает межклеточную диффузию молекул воды. Коэффициенты диффузии в раковой ткани простаты снижаются в сравнении со здоровой простатической тканью. Диффузно взвешанные изображения могут выполняться без проведения контрастного усиления. Исследование так же занимает меньше времени, следовательно является более практичной и простой в исполнении.

МР-спектроскопия позволяет получать трехмерный набор изображений предстательной железы с объемными вокселями от 0,24 до 0,34 см. Метод этот является функциональным и оценивает относительную концентрацию метаболитов внутри этих вокселей, представляющих цитрат, холин, креатин. Множество исследований говорят о снижении уровня цитрата и роста креатина и холина в раковой ткани простаты. Отношение пиковой концентрации холина с креатинином к цитрату как правило отличает ткань рака предстательной железы от не пораженной железистой ткани простаты. Данные исследований показывают, что индекс меньше 0,2 соответствует фиброзной или рубцовой ткани, индекс от 0,2 до 0,5 соответствует нормальной железистой ткани, местному рецидиву рака соответствует индекс от 0,5 до 1, наиболее вероятной опухолевой ткани соответствует индекс больше 1[58]. По сравнению с ДВИ или контрастным усилением, ¹H-спектроскопия является значительно более сложным функциональным методом диагностики, требующим большего времени

исследования. Лидирующим преимуществом МР-спектроскопии является ее хорошее пространственное разрешение, позволяющее локализовать и характеризовать в предстательной железе опухолевую ткань даже в небольших объемах. Так же метод позволяет лучше дифференцировать здоровую железистую ткань от опухолевой. Однако анализ полученных данных достаточно сложен и требует участия высоко квалифицированных специалистов лучевой диагностики.

В настоящее время МпМРТ наиболее информативен в диагностике рака простаты, а также рекомендован для диагностики местного рецидива рака простаты после РПЭ [59].

После развития биохимического рецидива для планирования лечения важным является дифференциальная диагностика между отдаленными метастазами, местным рецидивом или ростом остаточной железистой ткани в области ложа удаленной простаты. Визуализирующие методики, позволяющие своевременно выявить местный рецидив, помогают специалистам лучевой терапии проводить более целенаправленное исследование, не воздействуя на остальные органы малого таза.

МпМРТ так же может с высокой точностью оценить степень злокачественности опухоли. Рапеліансо и соавторы сравнили показатели мпМРТ с результатами гистологического заключения после биопсии зоны ПУА [58]. Высокой агрессивности соответствовал уровень ADC (кажущегося коэффициента диффузии) $0,8 \pm 0,09 \text{ мм}^2$, умереннодифференцированные опухоли имели ADC $1,1 \pm 1,17 \text{ мм}^2$, высокодифференцированные опухоли – больше $1,3 \text{ мм}^2$.

1.9 МСКТ с в/в контрастированием

КТ имеет достаточную информативность в диагностике забрюшинной или подвздошно-обтураторной лимфаденопатии при диагностике рака простаты с

чувствительностью 78% и специфичностью 97% [60]. Чувствительность же в обнаружении местного рецидива, особенно опухоли малого объема, при низком значении ПСА достаточно низка. У пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии информативность МСКТ с в\в контрастированием составляет всего 11-14% [61][62]. Положительные результаты при компьютерной томографии получают только при среднем ПСА – 12,4 нг\мл., и скорости прироста последнего не менее 30,6 нг\мл\год [63, 108].

Проблема диагностики местного рецидива РП после РПЭ с помощью МСКТ связана с рентгенологической плотностью тканей в ложе удаленной железы и семенных пузырьков. Рубцовая и грануляционная ткань может быть легко спутана с локальным рецидивом рака. Даже при морфологически подтвержденном при биопсии локальном рецидиве прицельная МСКТ имеет низкую чувствительность. В исследовании Kramer S и соавт. в группе больных, состоящей из 22 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ и имеющим подтвержденный местный рецидив, выявленный при трансректальной пункционной биопсии, только 36% имели подозрительные на рак участки при МСКТ [64].

Таким образом МСКТ не целесообразно использовать для диагностики локального рецидива после РПЭ с низким значением ПСА крови или большим временем удвоения ПСА.

1.10 Остеосцинтиграфия

DM Moreira и соавторы в своем исследовании на 380 больных сравнили эффективность остеосцинтиграфии у пациентов получающих гормональную терапию после РПЭ с остальными больными с выявленным биохимическим рецидивом. [65, 112]. Исследование показало, что в обеих группах влияние на положительный результат остеосцинтиграфии оказывают: дооперационный уровень ПСА, быстрое время прироста ПСА и скорость его удвоения [107].

Количество больных с подтвержденными при остеосцинтиграфии метастазами, в группах, не получающих гормональную терапию и пациентов, которым проводится АДТ составило 6 и 30% соответственно. Большее влияние на положительный результат при остеосцинтиграфии оказывают в группе получающих АДТ: дооперационный ПСА, и малое время удвоения ПСА, медиана ПСА.

Остеосцинтиграфия является наиболее популярным методом исследования у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ. При подтверждении наличия костных метастазов необходимость спасительной лучевой терапии или биопсии ПУА исчезает [115]. Однако использование остеосцинтиграфии для диагностики местного рецидива РПЖ нецелесообразно, так как данный метод не позволяет выявить опухолевую ткань в ложе удаленной простаты на этапе ранней диагностики.

1.11 Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография является относительно новым методом диагностики и позволяет осуществлять раннее выявление местного или системного рецидива рака предстательной железы после РПЭ [88, 89]. Ранее считалось, что ПЭТ КТ не является достоверным методом диагностики рецидива рака простаты при ПСА крови меньше 5 нг/мл., однако Heanisch M и соавторы в своем исследовании доказали, что даже при уровне ПСА более 1 нг/мл в группе из 31 пациента с биохимическим рецидивом после РПЭ позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -ацетатом демонстрирует не менее высокую чувствительность и специфичность в выявлении местного рецидива РПЖ [90]. Другое исследование Martorana G и соавт. в группе из 43 пациентов с впервые выявленным РПЖ, которым на этапе исследования выполнена РПЭ, отмечена значительная корреляция между уровнем захвата радиофармпрепарата и интрапростатическим

расположением очагов РПЖ и доказана высокая информативность ПЭТ КТ с ^{11}C -ацетатом при размере очагов более 5 мм. [91]. При диагностике местного рецидива РПЖ после лучевой терапии данный метод показал схожие результаты, но медиана ПСА в группе с высокой достоверностью исследования составила 4,0 нг/мл [92, 23]. Согласно многочисленным исследованиям позитронно-эмиссионная томография может позволить оценить местное распространение опухоли при уровне ПСА более 1 нг/мл. и не имеет достаточной чувствительности и специфичности в выявлении метастазов в лимфатические узлы [93,94]. А причиной тому служит то, что повышенный захват ^{11}C -холина не специфичен для РПЖ и может также отмечаться при воспалительных заболеваниях [106].

При проведении позитронно-эмиссионной томографии используется множество радиофарм препаратов. ^{18}F -флуордезоксиглюкоза (^{18}F -FDG) достаточно часто используется в ПЭТ, однако широкого применения в онкоурологии он не нашел. Тому причиной стали: низкая способность дифференцировать различные образования; высокий уровень экскреции с мочой; для выявления локального рецидива РПЖ препарат- ^{18}F -FDG не применяется. Для диагностики локального рецидива РПЖ после РПЭ ПЭТ выполняют с использованием двух препаратов: ^{11}C -холин и ^{11}C -ацетат [95]. Диагностическая ценность для выявления локального рецидива РПЖ с использованием ПЭТ составляет 70% случаев биохимического прогрессирования заболевания, при ПСА < 2,5 нг/мл – до 91%.

Pelosi E и соавт. исследовали применение ПЭТ-КТ с ^{18}F -флуорохолином для диагностики локального рецидива РПЖ после РПЭ [96]. Результатом работы стало выявление рецидива РПЖ у 42,9% больных с повышенным показателем ПСА после РПЭ. При ПСА крови $\leq 1,1$ нг/мл чувствительность метода составила 20%, при его уровне > 5 нг/мл – 81,8%. Результаты аналогичного исследования Cimitan M и соавт., включающего 100 пациентов с биохимическим рецидивом, показали что, при

уровне ПСА < 4 нг\мл ПЭТ ^{18}F -флуорохолином не обнаруживает локальный рецидив РПЖ[33], однако позволяет исключить отдаленные метастазы.

В работе Оуата N и соавт. использовали ПЭТ с ^{11}C -ацетатом у группы из 22 пациентов [97]. Диагностическая точность для выявления локального рецидива РПЖ после РПЭ составила 73%. ^{11}C -ацетат продемонстрировал заметно большее, чем ^{18}F -флуорохолин накопление тканью рака предстательной железы. У 83% был выявлен локальный рецидив РПЖ после РПЭ. При биохимическом рецидиве с уровнем ПСА < 1 нг\мл ПЭТ с ^{18}F -флуорохолином или ^{11}C -ацетатом указывала на наличие локального рецидива РПЖ после РПЭ только у половины больных.

Чрезвычайно перспективным в диагностике местного рецидива рака простаты в настоящее время является ПЭТ КТ с ^{68}Ga -PSMA, который позволяет обнаруживать рецидив рака при ПСА уже от 0,5 нг/мл. Так Zacho HD и соавт. В своем исследовании, включающем 70 пациентов, выявили рецидив у 53% больных с ПСА крови <0,5нг/мл. и 83% с ПСА более 0,5нг/мл.[121]. Однако, рандомизированных клинических исследований в настоящий момент еще не опубликовано и по рекомендациям EAU 2017г. по раку простаты в настоящее время считается экспериментальной.

1.12 ТРУЗИ с доплерографией

Трансректальное ультразвуковое исследование области пузырно-уретрального анастомоза у больных с подтвержденным биохимическим рецидивом после РПЭ давно стало рутинным и общедоступным методом диагностики местного рецидива рака простаты. ТРУЗИ обладает более высокой чувствительностью по сравнению с ПРИ и более низкой специфичностью[12, 13].

S. Tamsel и соавторы сравнили возможности ТРУЗИ только в серой шкале и сочетание его с доплерографией [66]. В когорте из 18 пациентов чувствительность и специфичность ТРУЗИ в диагностике местного рецидива рака простаты после

простатэктомии только в серой шкале составило 93 и 67% соответственно. ТРУЗИ в сочетании с доплерографией имели чувствительность и специфичность 93 и 100% соответственно.

У больных с отсутствием рецидива рака ТРУЗИ демонстрирует различное количество гипоэхогенной ткани вокруг пузырно-уретрального анастомоза. Эта гипоэхогенная ткань, как правило, более отчетливо визуализируется по передней поверхности ПУА [67, 99]. Рецидив рака при ТРУЗИ определяется как ассиметричное утолщение перианастомотической «мягкой» ткани, изменение однородности ретроанастомотической жировой клетчатки, появление новых узловых образований рядом с анастомозом или в шейке мочевого пузыря [68, 69]. Также ТРУЗИ может выявлять остатки семенных пузырьков, которые определяются у 20% больных после РПЭ [70] и могут быть источником рецидива рака. Картина рецидива при ТРУЗИ переменна и может выглядеть как эхоструктурно не измененная ткань и как очаги овоидной формы гипоэхогенной структуры. В связи с этим четких критериев местного рецидива рака при ТРУЗИ до сих пор не существует.

Допплерография может увеличить информативность ТРУЗИ, позволяя дифференцировать фиброзные изменения от рецидивной раковой ткани, но только у пациентов с уровнем ПСА > 6,5 нг/мл.[71, 72].

Ф.М. Drudi и соавторы оценили чувствительность и специфичность ТРУЗИ в диагностике местного рецидива рака простаты после простатэктомии в серой шкале в 91,7% и 66% соответственно. Тогда как ТРУЗИ с доплерографией 38,5% и 85% соответственно [73]. Очень перспективным направлением может стать использование ультразвукового контрастного вещества, однако предварительные исследования не позволяют оценить эффективность данного метода в полной мере[74, 75] Предварительные же данные говорят о том, что информативность

данного метода зачастую зависит от специалиста, выполняющего данное исследование и имеет чувствительность 54-79% и специфичность 42-95%. [76]

1.13 Биопсия области пузырно-уретрального анастомоза под наведением гистоканнинга

Биопсия области пузырно-уретрального анастомоза под УЗ и контролем - основной метод морфологической верификации местного рецидива РПЖ у всех пациентов после РПЭ. Навигация с помощью ТРУЗИ при биопсии ПУА имеет массу преимуществ, и считается наиболее эффективным и достаточно чувствительным методом. Не смотря на это, исследователи доказали, что при ПСА < 1 нг\мл. эффективность ТРУЗИ навигации не достаточно высока (n119) [82, 11, 110]. В исследовании Angelos K [83] выявлена статистическая закономерность между локализацией подозрительных участков при ТРУЗИ навигации и их морфологическом подтверждении при биопсии области ПУА: в уретре и везикоуретральном анастомозе они составили 56% и 61%, в шейке мочевого пузыря 26% и 54%; в ретровезикальном пространстве 4% и 100%; и наличие в 2 и более локализациях 14% и 91%. Основным фактором наличия локального рецидива РПЖ после РПЭ по данным ТРУЗИ, относят асимметричное утолщение пузырно-уретрального анастомоза и потерю целостности ретроанастомотической стенки [120]. По результатам различных авторов, частота выявления патологического очага по данным ТРУЗИ колеблется в пределах 49-95% [79,84] сообщили, что по данным ТРУЗИ характерные изменения для местного рецидива РПЖ после РПЭ наиболее чаще локализуются в области пузырно-уретрального анастомоза, несколько меньше – в области шейки мочевого пузыря и еще меньше – в ретровезикальном пространстве. В работе [87] отмечена значимость результатов ТРУЗИ ложа ПЖ. Авторы сообщили, что у 20% пациентов с нормальными данными ТРУЗИ результаты

биопсии были положительные, в то время как у пациентов с подозрительными результатами на локальный рецидив был выявлен с помощью трансректальной биопсии в 62 % случаев. Учитывая то, что нормальная и патологическая картина зоны пузырно-уретрального анастомоза при ТРУЗИ описана, не существует оптимального метода биопсии этой зоны. Saleem M.D и соавт. предложена методика выполнению биопсию зоны пузырно-уретрального анастомоза в аксиальной проекции из всех четырех пузырно-уретральных квадрантов, независимо от результатов ТРУЗИ, по направлению к подозрительным участкам в пределах каждого квадранта[118]. Также использовали технику из шести точек при продольном сканировании у пациентов с отрицательными данными ПРИ и ТРУЗИ: по одной биопсии с каждой стороны шейки мочевого пузыря, также с каждой стороны анастомоза по одной биопсии и два кусочка из зоны ретровезикального пространства. У второй группы пациентов с положительными данными ПРИ и ТРУЗИ была использована аналогичная методика, но с дополнительным взятием биопсийного материала из подозрительных участков. Leventis A.K и соавт. использовали методику продольной биопсии ложа ПЖ, которая подразумевала две биопсии с каждой стороны анастомоза, одна из области шейки мочевого пузыря, одна из области наружного мочеиспускательного сфинктера, а также дополнительные биопсии из подозрительных участков [84]. Scattoni V и соавт. применила 6-точечную системную биопсию области пузырно-уретрального анастомоза (4 биопсии на уровне анастомоза и две биопсии из ложа ПЖ) и дополнительные биопсии из подозрительных участков выявленных при ТРУЗИ[120]. Авторами представлены результаты биопсий из зоны пузырно-уретрального анастомоза при биохимическом рецидиве РПЖ.

Закономерная значимость использования трансректальной биопсии зоны пузырно-уретрального анастомоза при биохимическом рецидиве после РПЭ

перед гормональной терапией все еще не определена, некоторые авторы показали отсутствие необходимости в биопсии в рутинной практике [119]. Это объясняется тем, что отрицательный результат биопсии не всегда означает отсутствие локального рецидива, а положительный результат не исключает диссеминацию процесса.

1.14 Гистосканирование

Традиционным методом забора ткани для диагностики рака простаты является трансректальная биопсия простаты под контролем ТРУЗИ. Существует множество мнений о том, как проводить данную биопсию для улучшения эффективности выявления рака простаты на ранних стадиях.

В попытке улучшить раннюю диагностику рака простаты в 2004г. бельгийской компанией (Advanced Medical Diagnostics) началась разработка революционной установки HistoScanning™(гистосканирование). Данная не инвазивная технология основана на системе алгоритмов обработки графических данных, полученных при ультразвуковом 3D сканировании предстательной железы[15,].

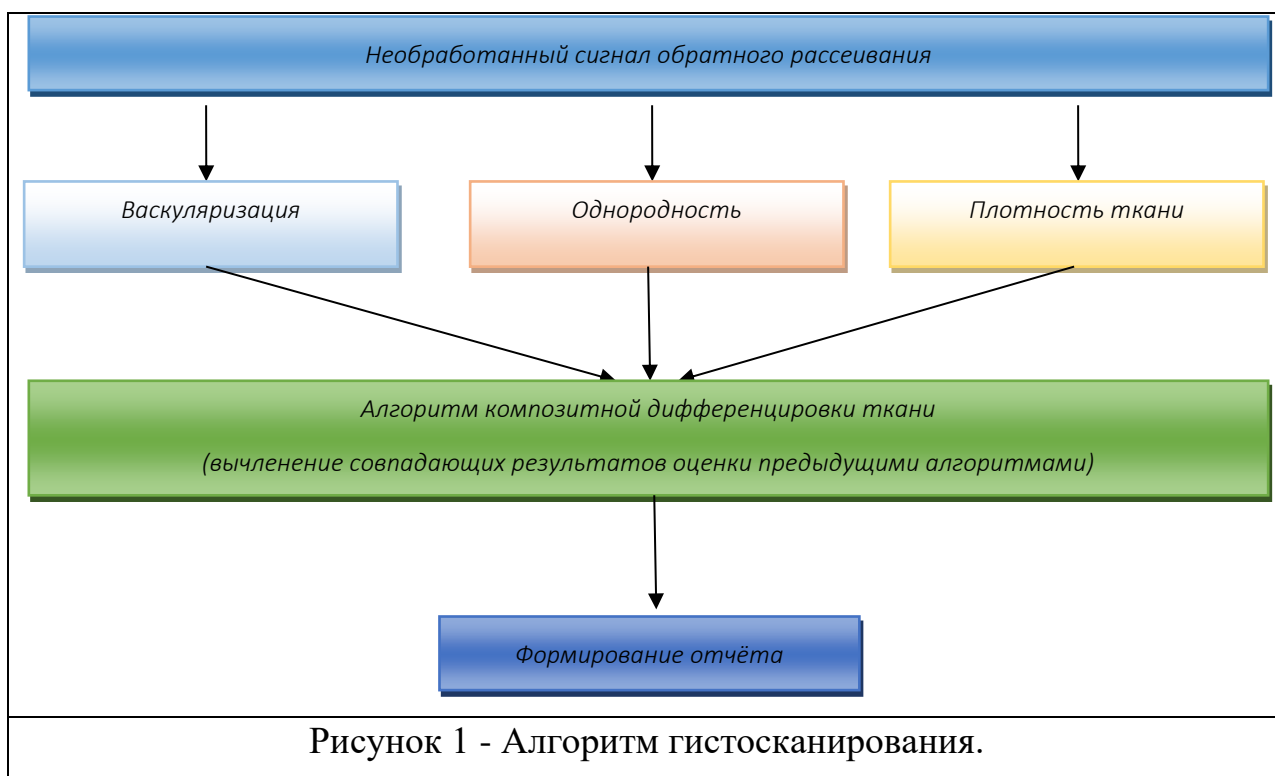
Стандартное изображение при ТРУЗИ формируется путем отслеживания и отображения отраженного эхо-сигнала от границ различных тканей. Результат формируется в изображение, где яркость коррелирует с интенсивностью эхо-сигнала от определенных макроскопических структур предстательной железы. Микроскопический же эхо-сигнал, называемый ультразвуковым обратным рассеиванием, так же собирается, но не отображается на дисплее ультразвука для создания более четкого изображения анатомии простаты [77].

Характеристики обратного рассеивания здоровых тканей отличаются от пораженных опухолевым или другим патологическим процессом плотностью клеток, содержанием воды, васкуляризацией, эластичностью [80]. Именно

характеристики обратного рассеивания анализирует HistoScanning для обнаружения подозрительных на рак участков в структуре предстательной железы.

Радиочастотный ультразвуковой сигнал подвергается обработке в чистом виде с разрешающей способностью 10-5Мц. Массивный объем высококачественных радиочастотных данных обратного рассеивания, должен быть откалиброван для формирования изображения и выявления подозрительных на рак участков, не различимых в стандартной серой шкале и в доплеровском режиме. Гистосканинг использует три различных алгоритма, связанных с васкуляризацией, однородностью и плотностью ткани. Характеристика патологической ткани формировалась путем обследования 40000 больных перед простатэктомией и сопоставлением истинной распространенности опухоли при гистологическом исследовании с данными сигнала обратного рассеивания [81].

Механизм сбора данных при гистосканировании заключается в сборе непрерывного «сырого» эхосигнала, полученного с помощью ультразвукового сканера высокого разрешения. Вся предстательная железа проходит сканирование для создания 3D изображения. Для обеспечения точности сбора данных ультразвуковой датчик подключен к внешнему двигателю, который вращает его на 360°, формируя точную развертку срезов. Затем предстательная железа сегментируется врачом в программной платформе. После разметки программа применяет алгоритм гистосканирования к отграниченной предстательной железе, деля ее на отдельные блоки. Сигнал обратного рассеивания анализируется из каждого помеченного блока. Затем программное обеспечение классифицирует каждый помеченный как подозрительный и неподозрительный блоки, генерируя красную накладную зону как подозрительную на рак. Любая область сканирования низкого качества изображаются на дисплее фиолетовым цветом.



Установкой гистосканинга на гистокarte подозрительными на очаги РПЖ отмечаются зоны, маркированные красным цветом. Уретра имеет гипозохогенную структуру и не должна оцениваться при гистосканировании, в связи с чем, окрашивание на гистокarte ее красным или розовым цветом не говорит о наличии в ней рака. Диагностически значимыми считаются зоны, занимающие объем более $0,2 \text{ см}^3$. Доброкачественная гиперплазия и ПИН 1-3 степени, зачастую имеют множество очагов подозрительной на рак ткани, объемом менее $0,2 \text{ см}^3$ и представлены мелкими разрозненными участками.

Гистосканирование - относительно доступный, безопасный и не инвазивный ультразвуковой метод исследования, способный локализовать фокусы РПЖ объемом от $0,2 \text{ см}^3$ с высокой степенью чувствительности и специфичности [98, 99]. Установка помогает пространственно локализовать опухоль в предстательной железе и определить степень вовлечения дифференцированной как злокачественная ткани [7, 8, 100]. Ценность методики

состоит в повышении достоверности биопсии простаты для ранней диагностики РПЖ, это доказано десятками статей и диссертаций [102, 9, 103, 104, 105].

Методика гистосканирования так же имеет и ограничения, которые указаны в технических характеристиках аппарата. Ими стали: объём железы более 60 см³; наличие ложа удаленной гиперплазии после трансуретральной резекции или аденомэктомии или признаков абляции ткани простаты кальцинаты в предстательной железе; утолщение стенки прямой кишки. Данные факторы могут уменьшить достоверность исследования. Опыт гистосканирования у больных с такими изменениями не достаточен, однако встречаются публикации о результативных попытках применения гистосканирования так же для оценки местного рецидива РПЖ после РПЭ [101].

Еще в 2009г. Kumaar S. И соав. в своем исследовании определили чувствительность и специфичность гистосканирования как 100% и 97% соответственно. Данные других зарубежных исследователей говорят о сопоставимости данных ГС с МРТ органов малого таза с контрастным усилением.

Установка гистосканинга используется в клинике урологии УКБ№2 Сеченовского Университета с сентября 2011 года. В 2013г. защищена диссертация Обухова А.А., где уже 701 пациенту с подозрением на рак простаты выполнялось гистосканирование с последующей биопсией простаты под контролем гистосканинга. Исследователь указал, что эффективность биопсии предстательной железы с использованием гистосканинга навигации на 22% выше, чем биопсия под контролем ТРУЗИ [3]. В диссертации проанализированы результаты гистосканирования и данные морфологического исследования. Чувствительность гистосканирования в диагностике рака предстательной железы у пациентов с ПСА от 4 до 10 нг/мл составило 88%, а специфичность 96%, ПСА

10 - 20 нг/мл. - 96% и 97%, при цифрах ПСА более 20 нг/мл. - 99% и 97% соответственно.

В диссертации Емельяновой Е.Ю. в 2017г. представлена методика таргетной биопсии простаты под гистосканинг контролем, что повысило частоту выявляемости рака при первичной биопсии с 44,4% до 63%, критерий достоверности ($p < 0,00001$). Повышение чувствительности биопсии при использовании таргетного метода с гистоканинг навигацией по сравнению с традиционной биопсией под контролем ТРУЗИ, в зависимости от уровня ПСА сыворотки крови на момент биопсии. В первой группе (при ПСА < 10 нг/мл.) чувствительность повышается с 62,8% до 92,1%, во второй группе (при ПСА > 10 нг/мл.) с 76% до 97%. Точность биопсии в зависимости от локализации опухоли составила в апексе 85,7% - в первой группе, 70% - во второй группе; в базисе соответственно 66,7% в группе 1 и 83,3% в группе 2[4].

В 2014г. в клинике урологии Сеченовского Университета опубликованы данные об эффективности ГС также в выявлении рецидива РПЖ после HIFU терапии. Так, в диссертации Ганжи Т.М. чувствительность ГС в ранней (до 2 лет после операции) диагностике местного рецидива рака предстательной железы после лечения HIFU - 93,4%, специфичность – 87% в случае наличия ткани подозрительной структуры выявленной при исследовании объемом более 0,2 см³. При большем сроке наблюдения чувствительность ГС снизилась до 63,5%, а специфичность до 70,6% вне зависимости от объема подозрительной ткани выявленной при исследовании. Использование ГС для ранней (в течение первых 2-х лет) диагностики местного рецидива рака предстательной железы после абляции HIFU, имея признаки биохимического рецидива в 1,9 раза повышает эффективность биопсии [19, 94]. В своей диссертации Ганжа Т.М. рекомендует включение гистосканирования в стандартную диагностику местного рецидива рака предстательной железы у больных после HIFU-терапии перед выполнением

биопсии, как эффективным методом диагностики местного рецидива рака простаты. Так же диссертант указывает, что МпМРТ как метод диагностики местного рецидива рака простаты не имеет ощутимых преимуществ перед гистосканированием в первые 2 года после HIFU терапии [5].

Уникальные характеристики установки гистосканинга, доказанная эффективность гистосканирования в ранней диагностике РПЖ, а также рецидива рака простаты после органосберегающего лечения, привели нас к выводу о необходимости исследовать возможности гистосканирования в диагностике местного рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии[16, 17, 18, 22].

ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Характеристика обследуемых больных

В исследование включено 125 пациентов из большой когорты больных, которым в клинике урологии УКБ№2 Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова с января 2007 года по март 2017 года была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ). Из этой группы: 65 пациентов имели биохимический рецидив, а так же при знаки местного рецидива рака простаты по данным одного или нескольких методов исследования(ПРИ, ТРУЗИ, МРТ органов малого таза с в/в усилением); 60 пациентов не имели признаков рецидива РПЖ и составляли контрольную группу.

Всем пациентам с биохимическим рецидивом выполнялось ПРИ, ТРУЗИ с ЦДК, гистосканирование области ПУА, МРТ органов малого таза с в/в усилением.

Из 60 пациентов контрольной группы МРТ органов малого таза с в/в усилением проводилось семнадцати. Результатом МРТ, ожидаемо, стало отсутствие у всех признаков рецидива рака в области операции и малом тазу.

Результатом обследования пациентов с подозрением на рецидив было гистологическое исследование подозрительной ткани. У 65 пациентов была выполнена трансректальная биопсия зоны ПУА под гистосканинг-контролем. У 55(85%) пациентов местный рецидив был морфологически подтвержден.

2.2 Гистосканирование области пузырно-уретрального анастомоза

Всем 65 пациентам с выявленным биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии проводилось трансректальное ультразвуковое исследование области пузырно-уретрального анастомоза в В-режиме и гистосканирование данной области аппаратом ВК- Pro Focus 3D Professional 2202

(BK Medical). С использованием специальной программы наведения на подозрительные на рак участки, выявленные при гистосканировании в реальном времени под контролем ТРУЗИ. В систему входит: база для обработки сигнала компьютерной системы Histoscanning, трёхпланный датчик 8818, магнитный вращатель датчика, (рисунок №2).

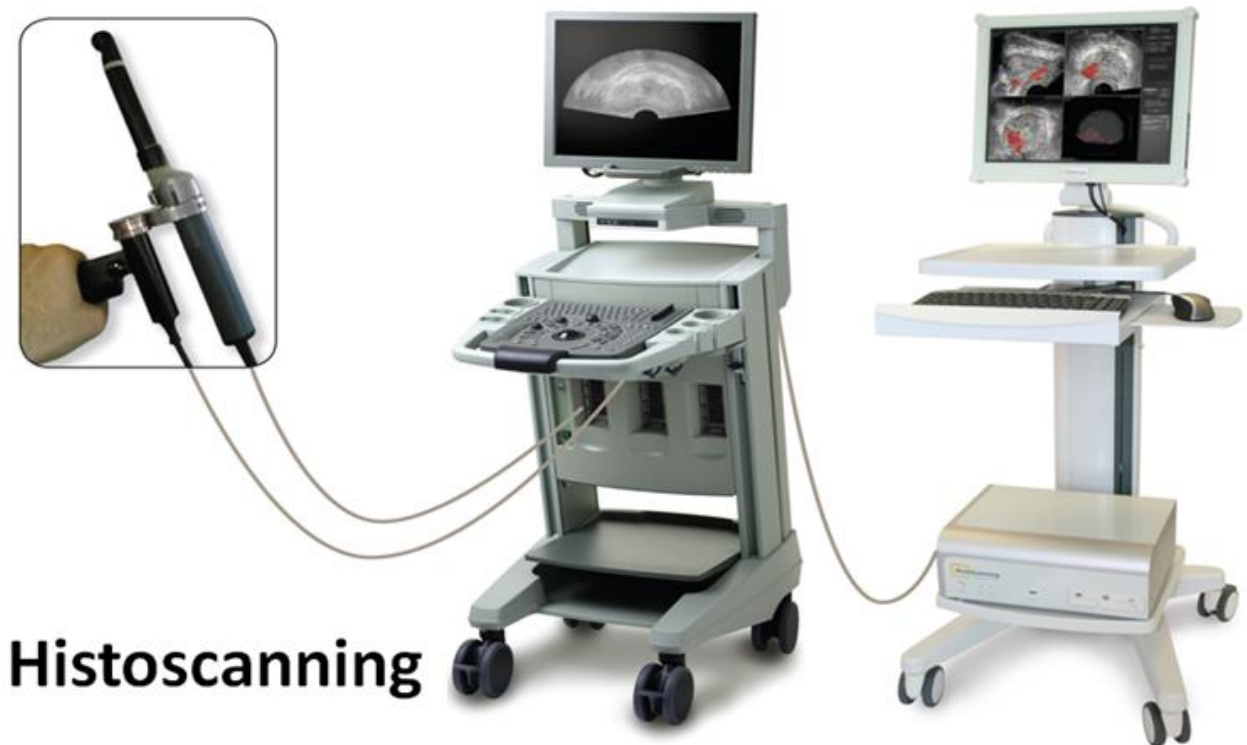


Рисунок 2 - Установка для проведения гистосканирования.

Перед началом исследования в базу гистосканирования вносились данные пациента, включается режим обмена данными в реальном времени между элементами системы. Исследование выполнялось одним ультразвуковым датчиком на единой ультразвуковой системе, как в В-режиме, так и в режиме гистосканирования. Данная система совмещает в себе сам ультразвуковой сканер и рабочую станцию гистосканирования. После очистительной клизмы и премедикации мочевой пузырь дренировался катетером Фоли, для обеспечения более четкой визуализации уретры и шейки мочевого пузыря. Пациент

размещался на операционном столе в положении на правом боку с приведенными к животу коленями. На датчик наносился гель и одевался латексный защитный колпачок, который смазывался лубрикантом с анестетиком. После ликвидации пузырьков воздуха в защитном колпачке осуществлялось трансректальное введение датчика на глубину 5-7см. Ориентиром для глубины введения датчика служил уретральный катетер и его баллончик в шейке мочевого пузыря.

Прицельное сканирование пузырно-уретрального анастомоза согласно ориентирам (катетера и его баллончика) осуществлялось в двух проекциях: фронтальной и сагитальной. В процессе сканирования в В-режиме оценивалась толщина и структура шейки мочевого пузыря, самого ПУА, парауретральной области, области «ложа» удаленных семенных пузырьков на предмет наличия «плюс-ткани». В случае обнаружения «плюс-ткани» данный очаг включался в область гистосканирования при разметке ПУА.

Для оценки васкуляризации в подозрительных участках производили исследования в режиме ультразвуковой ангиографии: ЦДК и энергетического картирования. Выявление активного кровоснабжения подозрительных зон позволяло исключить из сканирования жидкостные образования (очаги резорбции ткани, фиброза, кальцинаты, гемостатические клипсы).

После получения данных в серошкальном режиме режим сканирования переводился в трехмерный и запускалась программа гистосканирования.

Алгоритм проведения исследования практически не отличался от такового при сканировании предстательной железы:

- баллончик уретрального катетера помещался в область шейки мочевого пузыря;
- пациент информировался о необходимости не двигаться на время сканирования для исключения артефактов исследования;

- датчик помещался непосредственно на уровне ПУА стараясь не допустить давление датчика на эту область.

Проведя ТРУЗИ, не извлекая датчик после оценки структуры ПУА, к фиксирующему кольцу трансректального датчика подводился и фиксировался магнитный ротор. В поперечной проекции по центру выводилась область ПУА с уретральным катетером. Во время исследования соразмерялось давление на область ПУА и шейку мочевого пузыря датчиком во избежание изменений структуры ткани и возникновения артефактов. Далее производилось переключение на сагитальную плоскость сканирования, в центр сканирования выводился продольный срез уретрального катетера и его баллончика. При позиционировании датчика исключалась его смещение в поперечной плоскости. После позиционирования датчика исследователь брался рукой за ручку-фиксатор и начиналось сканирование. Магнитный вращатель при этом выполнял медленное вращение эндоректального бипланового датчика по оси ротационной системы с равномерной скоростью справа налево на 140° , предварительно вывернув его в крайнее правое положение. Активировался режим трехмерного сканирования, получая послойные изображения области ПУА. Данные из сканера подаются на рабочую станцию гистосканинга, где происходит обработка «сырых» ультразвуковых данных. Формирование изображения происходит путем совмещения множества сагитальных срезов и формирования трехмерной модели области ПУА, а также формирование срезов в трех ортогональных проекциях.

Программный пакет Histoscanning с интуитивно понятным интерфейсом на основе Windows позволяет получить интерактивные изображения, удобно позволяющие обозначить зону интереса в виде области ПУА и подозрительных на рецидив неопластического процесса участков. После определения исследователем зоны сканирования происходит математический анализ

структуры анастомоза и ложа удаленной простаты в пределах алгоритма, описанного ранее. На основании полученных данных система сама выстраивает фронтальную проекцию.

Гистосканирование везико-уретрального анастомоза после простатэктомии отличается от гистосканирования простаты сложностью выбора зоны интереса для структурного анализа. Множество структур могут имитировать местный рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии – это утолщенная ткань самой уретры и парауретральная ткань с гипоэхогенными участками, утолщение стенки мочевого пузыря в области шейки. Так же в раннем послеоперационном периоде имеет место наличие определенного количества артефактов, которым могут являться:

- не рассасывающиеся клипсы;
- не успевшие подвергнуться гидролизу нити, наложенные при формировании анастомоза интраоперационно;
- кальцинаты в исследуемой области.

При анализе исследователем полученных данных, он субъективно должен оценить отсутствие акустических артефактов в зоне исследования, при наличии последних, результат анализа принято считать недостоверным, ложноположительным. Учитывая традиционную эхонеоднородность перианастомотической зоны, выявление подозрительных участков в серой шкале не считается достоверным и требует лишь включения их в зону сканирования для последующего анализа.

Исследователем вручную (с помощью мыши и компьютерного курсора) производится маркировка с обозначением границ ПУА и ложа удаленной простаты. Шейка мочевого пузыря определяется как ориентир для исследователя. Следует выбирать для ГС эллипсоидной формы зону с длинной осью (3см.) вдоль уретры от мочевого пузыря до предполагаемого произвольного сфинктера и зона

2 см. справа и слева от уретры при фронтальном сканировании. Когда же при ТРУЗИ имеются визуализируемые образований в зоне анастомоза их также следует включать в зону сканирования. Нижней границей исследования будет являться область до стенки прямой кишки (рис. 3). Обозначение данной области при ГС позволяет полностью охватить ложе удаленной простаты и всю область ПУА для сканирования и последующего структурного анализа. Далее программа автоматически обозначает контуры исследуемой зоны во всех трех проекциях (рис.2).

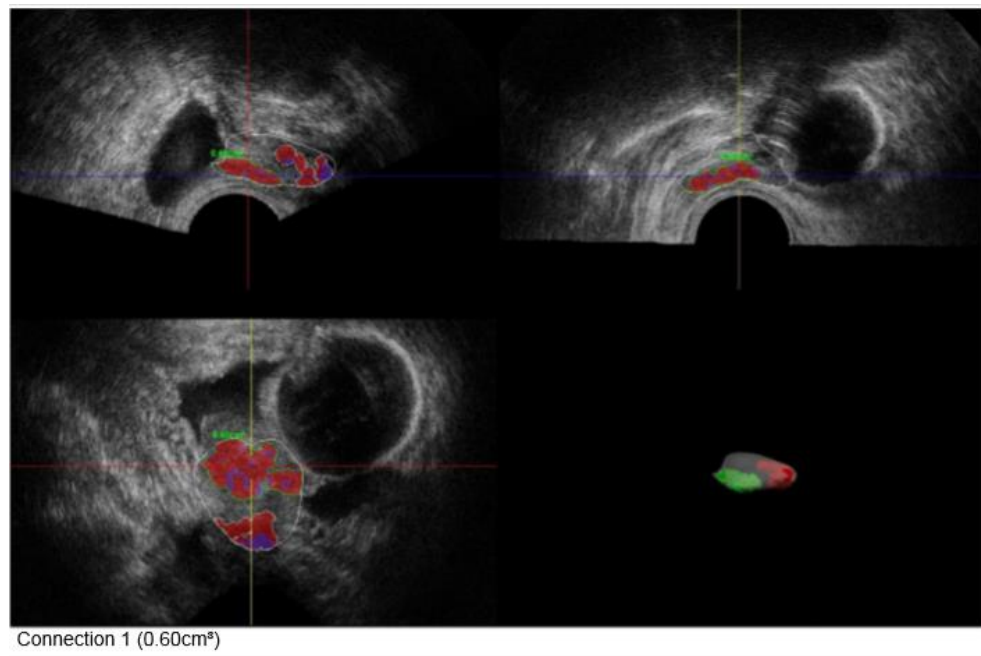


Рисунок 2 - Трансректальная эхогистограмма (3 ортогональные проекции и трехмерная модель). Зеленым и красным цветом обозначена ткань подозрительной структуры.

После предварительной работы с полученными ультразвуковыми изображениями в стандартных проекциях формируется трехмерная модель с окрашиванием подозрительных на рак участков красным и зеленым цветом (рис. 3). Далее формируется отчет методом «гистокартирования», путем проецирования на плоскость, разделенную координатной сеткой, объемной

представление о детальной структуре ПУА и ложа удаленной простаты с их соотношением к уретре и шейке мочевого пузыря.

При отсутствии подозрительных участков, биопсия проводится по стандартной методике из участков ткани вокруг анастомоза, произвольного сфинктера, шейки мочевого пузыря, ретроанастомотической области (ложа семенных пузырьков). Минимальное количество столбиков ткани 6 (3 справа и 3 слева, от шейки мочевого пузыря до предполагаемого сфинктера через 1 см.). Столбики ткани, взятые из подозрительных на рак участков при гистосканировании промаркированы. В дальнейшем проведена оценка частоты совпадения результатов гистосканирования и морфологического исследования биоптатов.

2.3 Результаты обследования пациентов

Распределение пациентов основной группы по уровню Глисона до простатэктомии было следующим: 35(53,8%) имели Глисон 6, у 17(26,2%) – Глисон 7, 5(7,7%) – Глисон 8, у 8(12,3%) Глисон 9 (n=65).

Распределение пациентов по стадиям заболевания согласно послеоперационному гистологическому исследованию было следующим: стадия pT2a – 10(15,4%), pT2b – 9(13,8%), T2c – 22(33,8%), pT3a – 12(18,5%), pT3b – 12(18,5%). (диагр. 2, таб. 1).

Мы сравнили время подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ в зависимости от стадии, степени дифференцировки опухоли и уровня ПСА до операции.

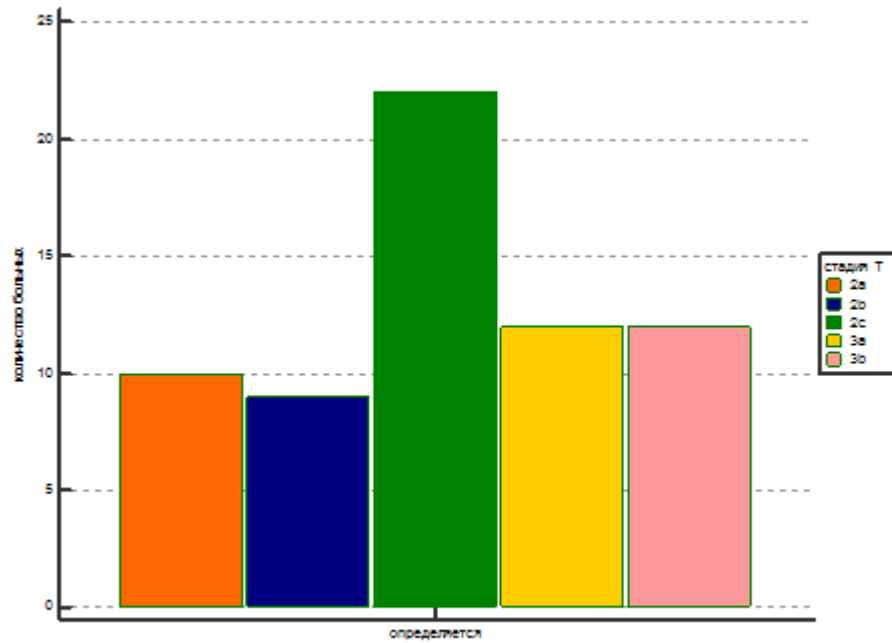


Диаграмма 2 - Распределение пациентов по стадиям рака простаты по результатам послеоперационного морфологического исследования (n=65).

Таблица 1.

2a	10	10 (15,4%)
2b	9	9 (13,8%)
2c	22	22 (33,8%)
3a	12	12 (18,5%)
3b	12	12 (18,5%)
	65 (100,0%)	65

У пациентов, которых определялась подозрительная на рак ткань при гистосканировании, исходный до операции уровень ПСА составил 13,8 (4,1-70) нг/мл (диагр. 3).

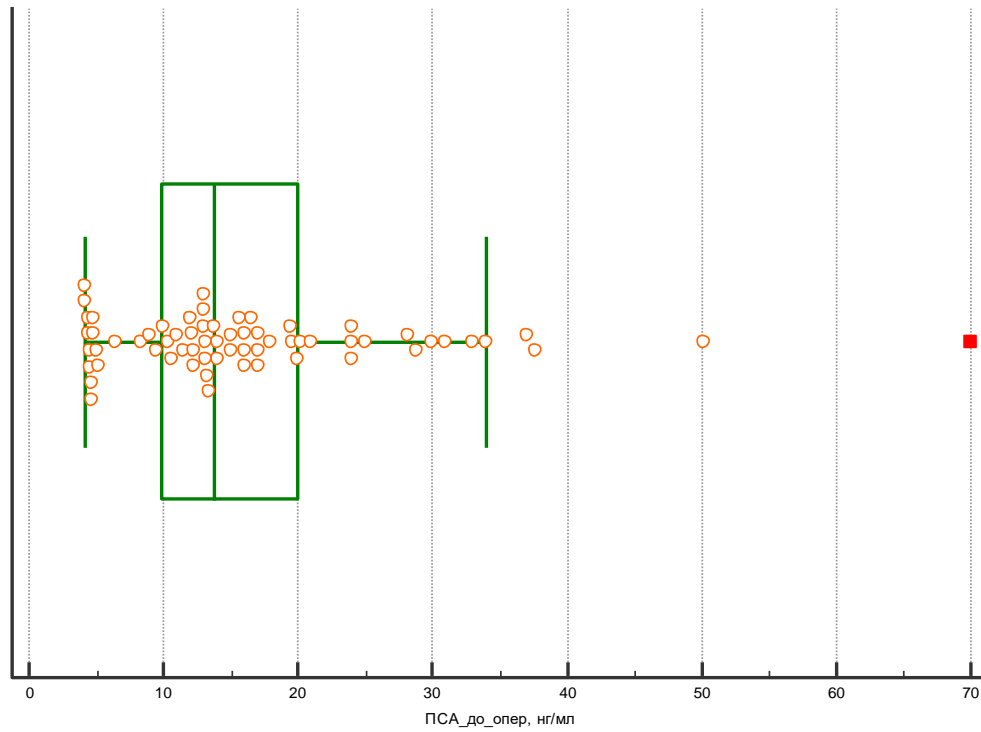


Диаграмма 3 - Динамика дооперационного уровня ПСА и наличие подозрительной на рак ткани при гистосканировании ПУА (n=65).

Динамика послеоперационного уровня ПСА представлена на диаграмме 4.

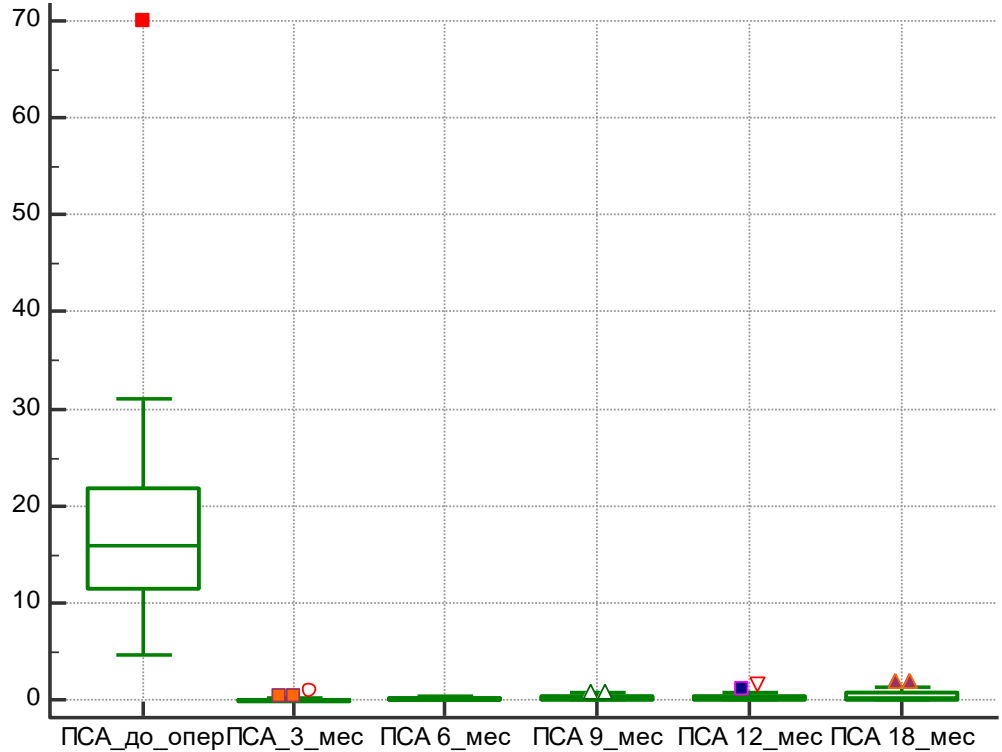


Диаграмма 4 - Динамика послеоперационного уровня ПСА (n=65).

Уровень ПСА при контрольном исследовании на 3 месяце у пациентов основной группы после РПЭ составил 1,3 (0,23-14,0) нг/мл. (диагр. 4).

Можно предположить, что источником ПСА была ткань, обнаруженная при гистосканировании. Повышение ПСА связано с появлением объема, достаточного для определения при помощи гистосканирования.

Средний срок биопсии после РПЭ у пациентов основной группы, с подозрением на местный рецидив рака составил 38 месяцев (диагр. 8).

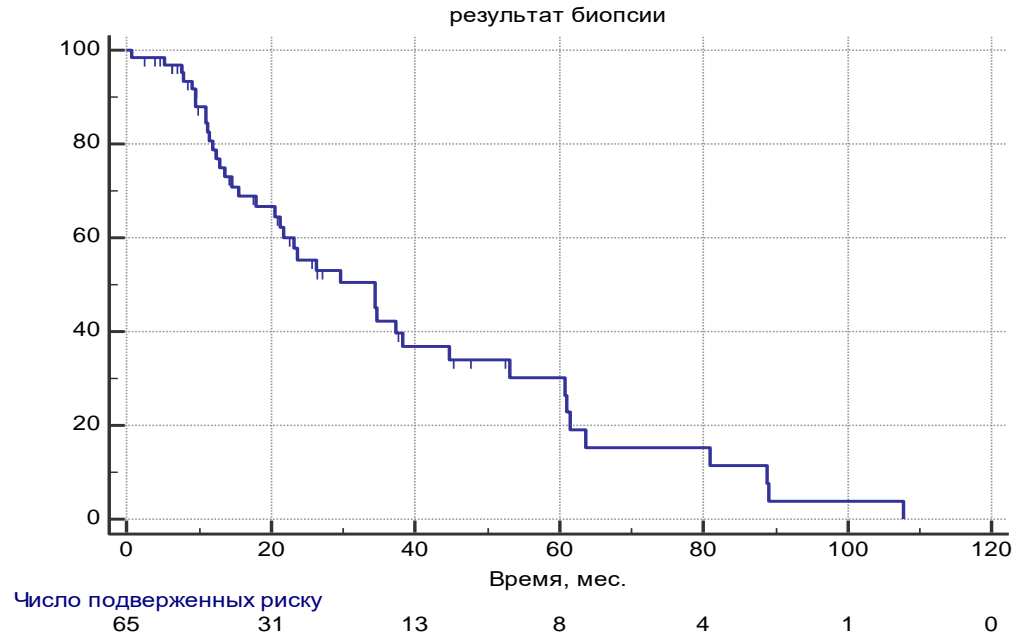


Диаграмма 8 - Динамика выявления рецидива и наличие ткани при гистосканировании (n=65).

Медиана рецидива РПЖ после РПЭ у пациентов со стадией Т2а составила 20,7 мес, со стадией Т2в – 23,3 мес, со стадией Т2с – 14,1 мес, со стадией Т3а – 13,7 мес, со стадией Т3в – 12,7 мес. (диагр. 9).

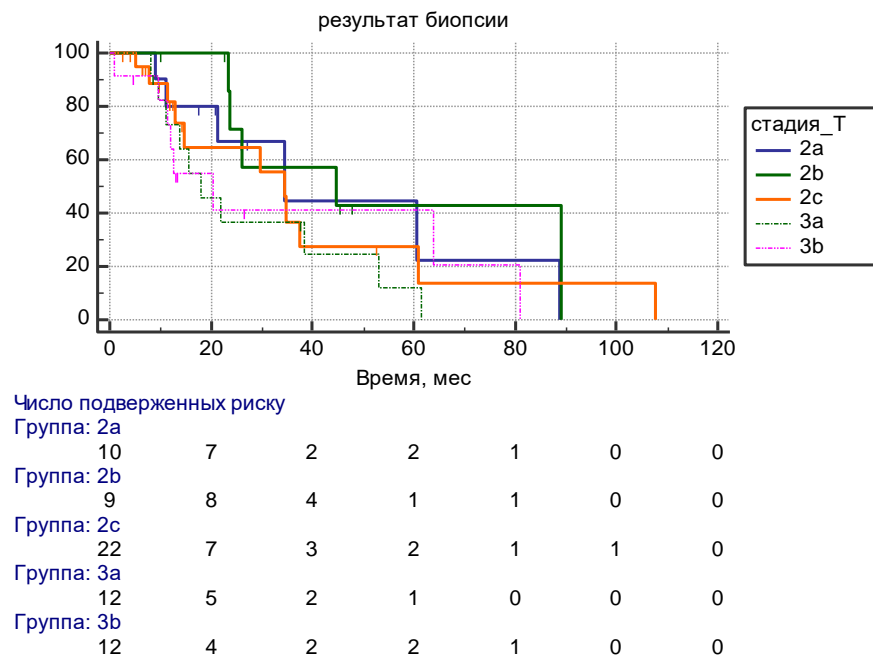


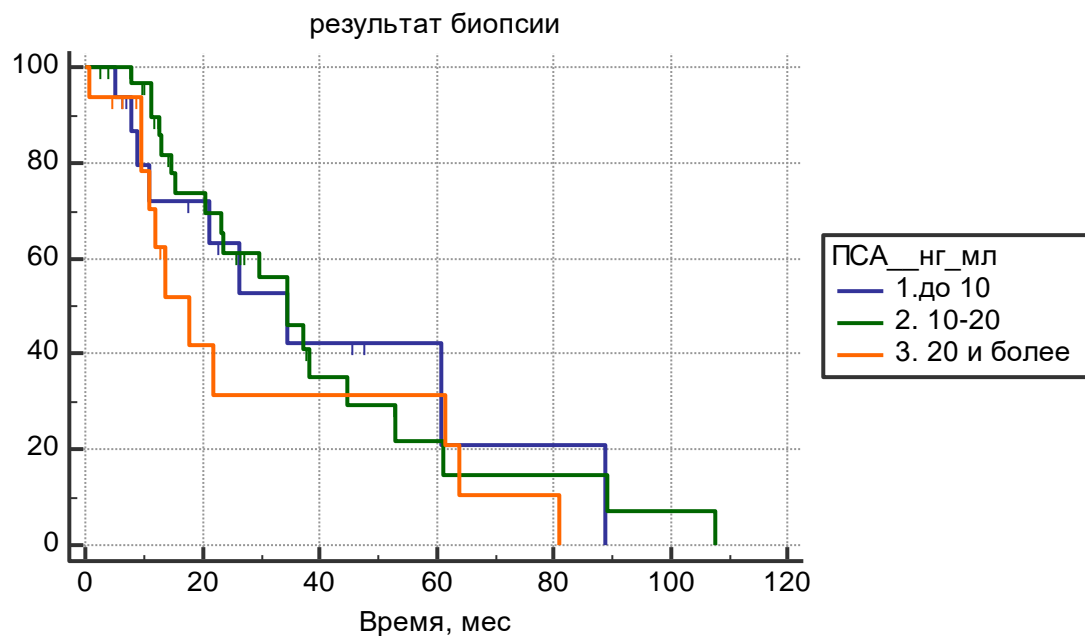
Диаграмма 9 - Динамика выявления рецидива и стадии РПЖ (n=65). Таблица 2.

Статистически значимых различий времени подтверждения рецидива РПЭ после РПЭ в зависимости от стадии опухолевого процесса, установленного до операции не выявлено ($p=0,94$).

Медиана рецидива у пациентов с РПЖ и исходным числом Глисона при показателе 6 – 52 мес, при показателе 7 – 21 мес, при показателе 8 – 17 мес, при показателе 9 – 11 мес. ($n=65$).

Время подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ статистически значимо различалось в зависимости от числа Глисона, определенного до операции ($p=0,085$).

У пациентов, которых исходный уровень ПСА до операции был до 10 нг/мл, медиана подтверждения рецидива опухоли составила 17,5 мес., при уровне ПСА от 10 до 20 нг/мл – 23,3 мес., при уровне ПСА более 20 и более – 13,3 мес. (диагр. 11).



Число подверженных риску

Группа: 1. до 10

16	9	4	2	1	0	0
----	---	---	---	---	---	---

Группа: 2. 10-20

33	18	6	3	2	1	0
----	----	---	---	---	---	---

Группа: 3. 20 и более

16	4	3	3	1	0	0
----	---	---	---	---	---	---

Диаграмма 11 - Динамика подтверждения рецидива и исходный уровень ПСА (n=65). Таблица 4.

Статистически значимых различий времени подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ не имела, статистически значимых различий в зависимости от исходного уровня ПСА ($p=0,63$).

Таким образом, исходные параметры, которые приняты в качестве прогностических, не имели значимых различий относительно времени подтверждения рецидива.

Среди 65 пациентов основной группы с наличием подозрительной ткани по данным гистосканирования у 5(7,7%) были подозрительные участки по данным пальцевого ректального исследования (диагр. 5), у остальных больных ПРИ не выявило подозрительных участков.

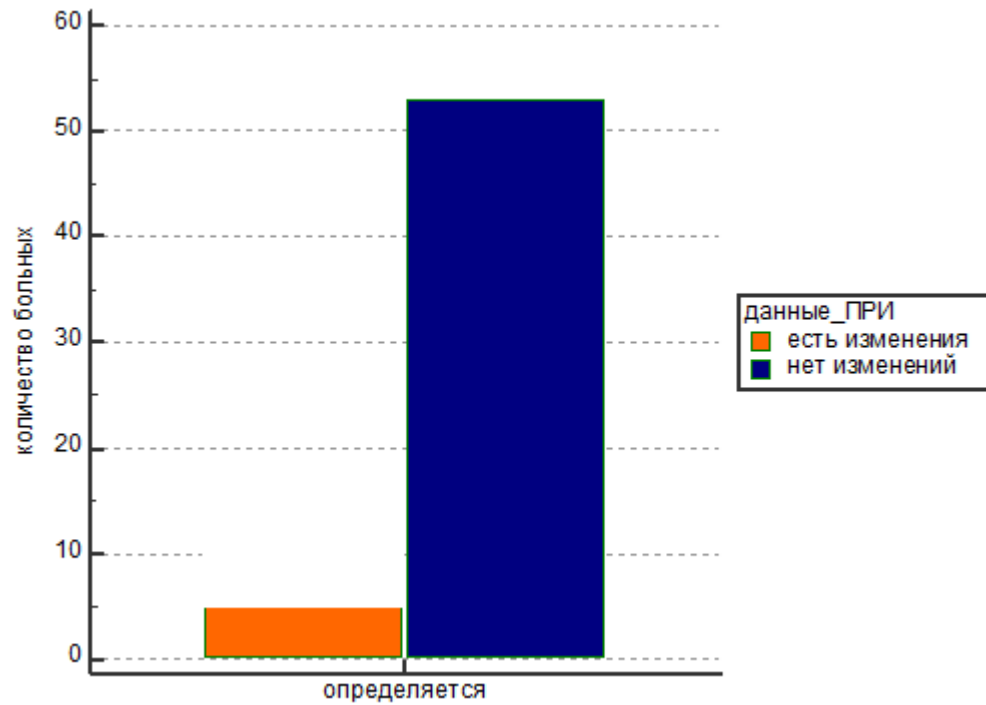


Диаграмма 5 - Выявление патологических изменений при ПРИ (n=65).

При расчете чувствительности и специфичности всех методов диагностики местного рецидива рака простаты после РПЭ эталоном служило гистологическое исследование после биопсии области везикоуретрального анастомоза. Результат гистологического исследования биоптатов ПУА позволил вычислить эффективность ПРИ в диагностике местного рецидива рака предстательной железы, которая составила чувствительность - 59,3% и специфичность - 31,5 %.

У 59(90,8%) пациентов при ТРУЗИ были выявлены подозрительные на местный рецидив рака изменения (диагр. 6, таб. 5).

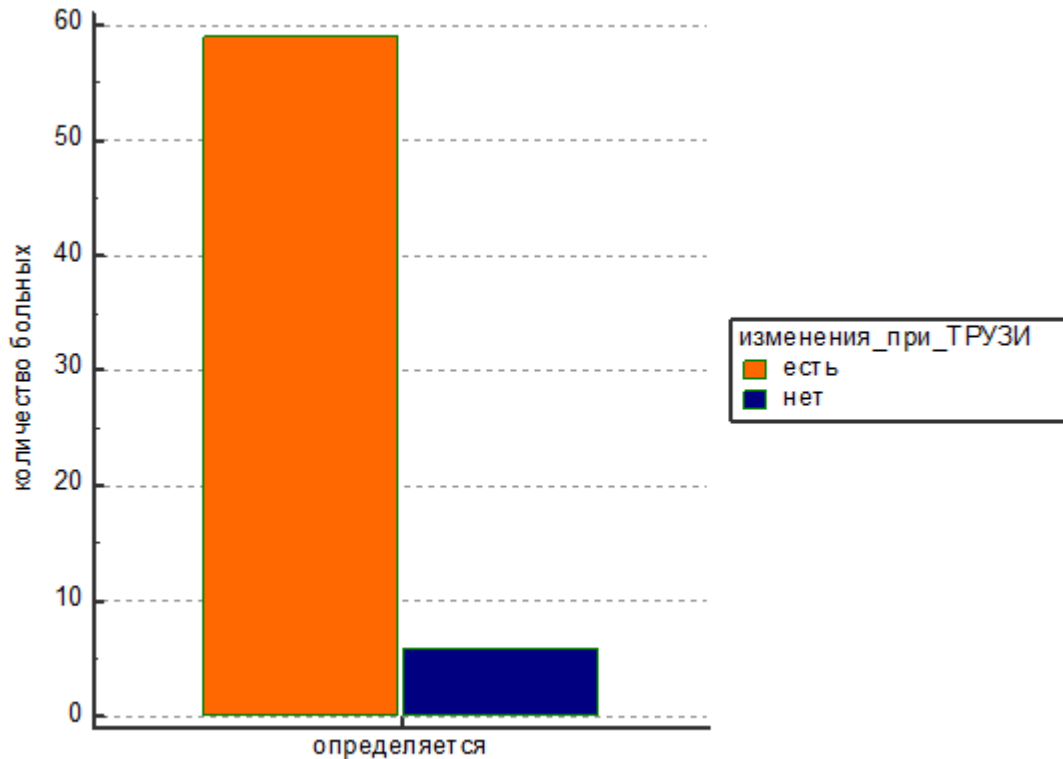


Диаграмма 6 - Выявление патологических изменений при ТРУЗИ (n=65).

Таблица 5.

есть	59	59 (90,8%)
нет	6	6 (9,2%)

Морфологическая верификация после биопсии подозрительных зон показала чувствительность и специфичность ТРУЗИ в диагностике местного рецидива рака предстательной железы 59,3% и 31,5 % соответственно.

Всем пациентам была выполнена МРТ органов таза с в/в усилением. У 47(72,3%) выявлены патологические изменения в зоне ПУА: утолщения стенки уретры, анастомоза или шейки мочевого пузыря, дополнительные мягкотканые образования в зоне ПУА с активным ранним накоплением контрастного препарата; так же не изолированные гиперваскулярные зоны в зоне ПУА. У

3(4,6%) в зоне анастомоза и лимфатических узлах, у 5(7,7%) в зоне анастомоза и шейки мочевого пузыря, у 4(6,2%) в области шейки мочевого пузыря. У 6(9,2%) пациентов патологических изменений по данным МРТ не выявлено.

Наличие подозрительной ткани при МРТ у пациентов с биохимическим рецидивом представлены на диагр. 7, таб. 6.

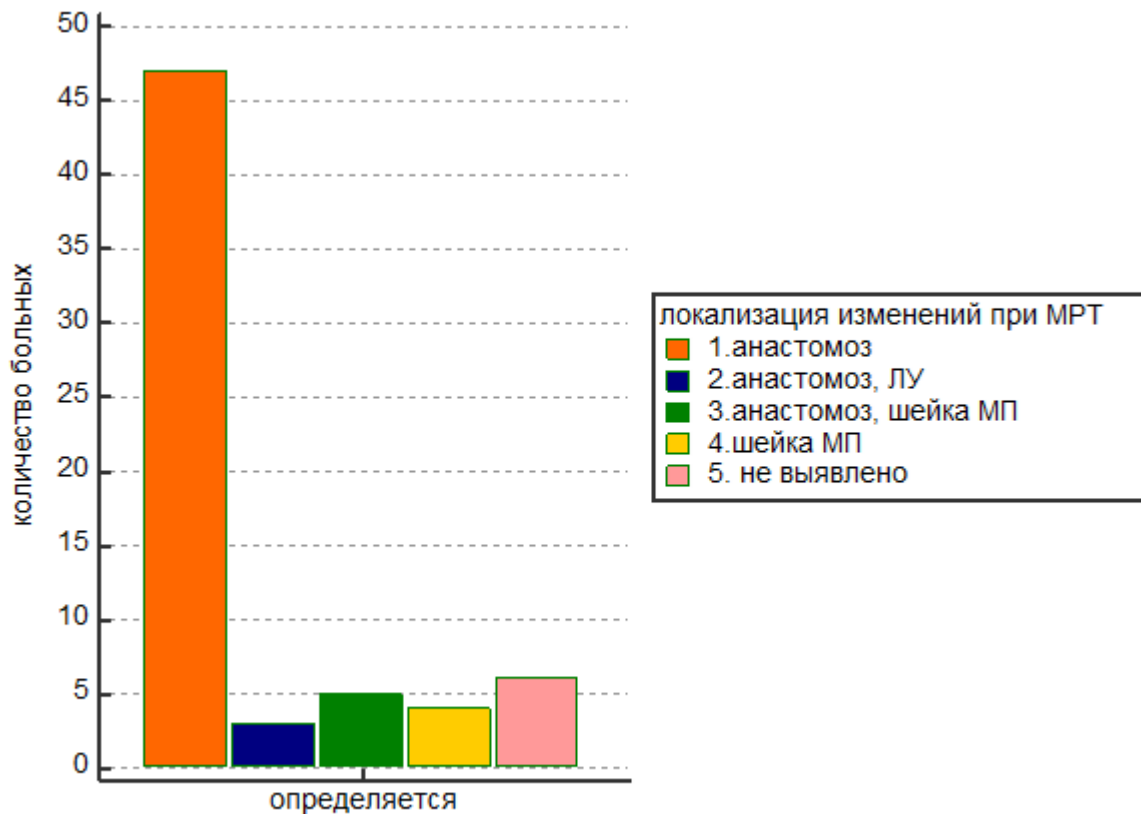


Диаграмма 7 - Наличие подозрительной ткани при МРТ у пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ (n=65).

Таблица 6.

1.анастомоз	47	47 (72,3%)
2.анастомоз, ЛУ	3	3 (4,6%)
3.анастомоз, шейка МП	5	5 (7,7%)
4.шейка МП	4	4 (6,2%)
5. не выявлено	6	6 (9,2%)
	65	65
	(100,0%)	

МРТ выполнялась в отделении МРТ Сеченовского Университета на МР-томографе Signa Horizont производителя General Electric. Используемый высокопольный аппарат имеет напряженность магнитного поля 1,5 Тл. Исследование производилось с применением наружной тазовой катушки.

С целью максимального увеличения качества изображения и детализации использовались следующие параметры:

- время задержки эхосигнала - TE и время повторения эхосигнала - TR;
- T2 взвешенные изображения (FSE - fast spin echo) TE - 102, TR – 4000;
- Freq - 256, phase – 224, с включенной интерполяцией до 512;
- T1 взвешенные изображения (SE – spin echo) TE (8 – 10), TR(400 – 600);

Перед исследованием устанавливался кубитальный катетер, для последующего введения контрастного препарата, рекомендовалось не мочиться 2-3 часа до исследования или выпивали 400мл. воды за 30 мин до исследования для наполнения мочевого пузыря. Вес больных не превышал 120 кг.

Противопоказанием к исследованию служили: клаустрофобия, наличие металлических инородных предметов в теле пациента. Исследование выполнялось в положении пациента на спине, с руками вдоль тела, умеренно наполненным мочевым пузырем.

Исходно осуществляли стандартное МР – исследование в следующей последовательности:

1. Трехпланарный локалайзер

2. T1 взвешенное изображение (в/и) в аксиальной плоскости
3. T2 взвешенное изображение (в/и) в аксиальной плоскости
4. T1 взвешенное изображение (в/и) в сагиттальной плоскости
5. T2 взвешенное изображение (в/и) в сагиттальной плоскости без подавления жира
6. T2 взвешенное изображение (в/и) в сагиттальной плоскости с подавлением жира
7. T2 взвешенное изображение (в/и) во фронтальной плоскости.

Внутривенно болюсно вводилось парамагнитное вещество гадолиамид(Омнискан или Магневист). Затем проводилось многократное последовательное сканирование предстательной железы в T1 - взвешенном режиме (FMSPGR) в аксиальной плоскости и повторное сканирование во фронтальной и сагиттальной плоскостях в режиме T1 взвешенного изображения. Общая продолжительность исследования составляла до 45 минут.

Обработанная на рабочей станции полученная информация подавалась для оценки специалисту на рабочий экран. В ходе анализа МР-томограмм учитывались: структура и однородность ложа удаленной предстательной железы и области ПУА, наличие очаговых изменений, состояние параректальной жировой клетчатки, наличие остатков семенных пузырьков, состояние мышечной стенки детрузора, наличие патологических образований внутри мочевого пузыря или структуре анастомоза, анатомо – топографические взаимоотношения органов малого таза, состояние регионарных лимфатических узлов, однородность губчатого вещества костей таза и пояснично – крестцового отдела позвоночника.

Анализ производился на Т2ВИ в аксиальной плоскости. Учитывались наличие и размеры очаговых изменений, состояние уретральной и везикальной части ПУА, структуру прилежащих к области ложа удаленной простаты тканей и их взаимоотношение с соседними органами и структурами.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ И ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕЦИДИВА РАКА ПРОСТАТЫ ПОСЛЕ РПЭ

Результатом обследования пациентов с подозрением на рецидив были данные МРТ органов малого таза с в/в усилением, данные ТРУЗИ и ЦДК, ПРИ, данные гистосканирования, гистологическое исследование подозрительной ткани. У 65 пациентов была выполнена биопсия зоны ПУА. В 55(85%) наблюдениях диагноз был подтвержден.

По данным гистосканирования подозрительная на рак ткань локализовалась у 52(81,6%) пациентов в области анастомоза, у 5(7,9%) в зоне анастомоза и шейке мочевого пузыря, у 8(10,5%) в области шейки мочевого пузыря(диагр. 12).

При сопоставлении данных МРТ и ГС отмечено статистически значимое соответствие локализации подозрительных участков ($p=0,001$)(диагр. №12).

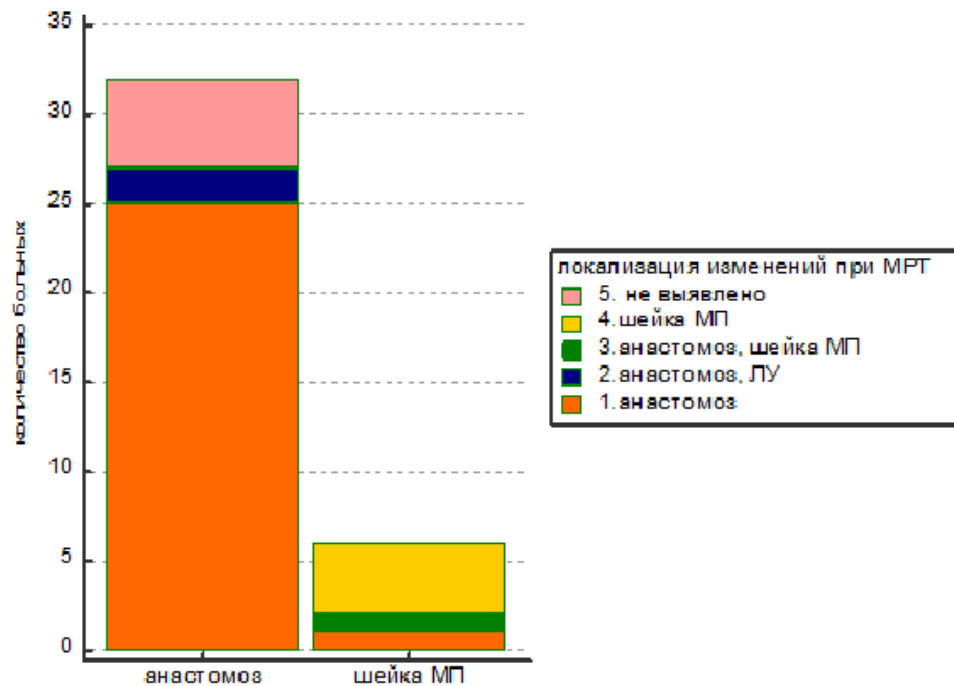


Диаграмма 12 - Локализация подозрительных участков по данным МРТ и гистосканирования (n=65).

При анализе данных МРТ органов малого таза с в/в усилением у 47(72,3%) выявлены патологические изменения в области пузырно-уретрального анастомоза, характерные для местного рецидива РПЖ, у 3(4,6%) в зоне анастомоза и лимфатических узлах, у 5(7,7%) пациентов в зоне анастомоза и шейки мочевого пузыря, у 4(6,2%) в области шейки мочевого пузыря характерные для местного рецидива РПЖ. У 6(9,2%) пациентов патологических изменений по данным МРТ не выявлено.

При сопоставлении изменений в области ПУА с результатами гистологического исследования чувствительность и специфичность МРТ составила 95% и 82% соответственно.

Объем подозрительной ткани в области анастомоза по данным гистосканирования составил 0,5(0,04-7,5) см.куб., в зоне анастомоза и шейки мочевого пузыря 0,7(0,62-1,5) см.куб., в области шейки мочевого пузыря – 0,5(0,4-0,75) см.куб. (диагр. 13).

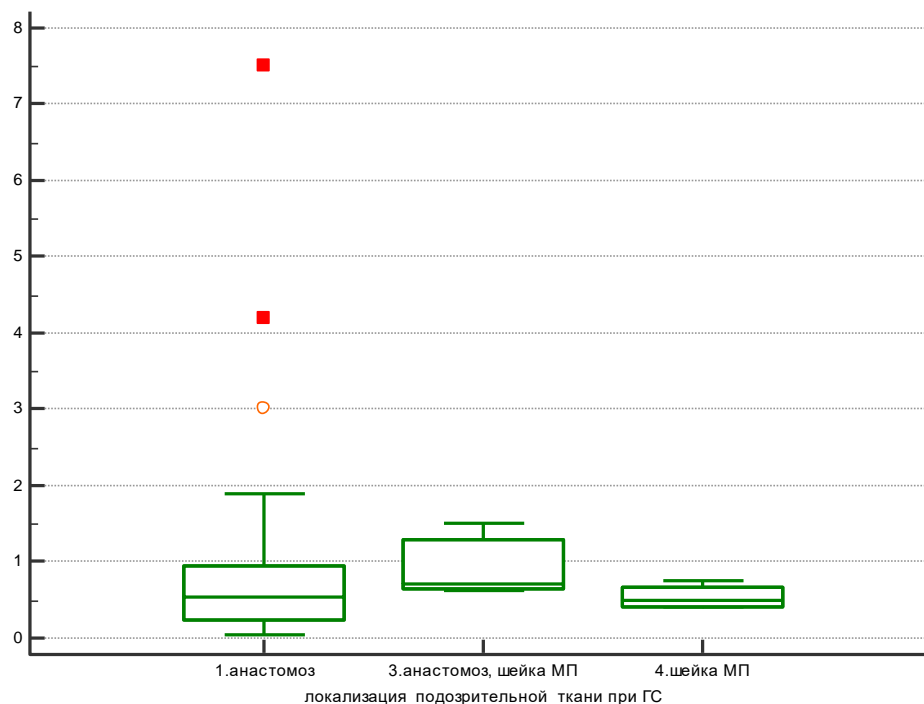


Диаграмма 13 - Объем подозрительной ткани и ее локализация (n=65).

Статистически значимых различий показателей объема подозрительной ткани в зависимости от места локализации не выявлено ($p=0,41$).

Объем исследуемой (анализируемой при ГС) ткани в зоне ПУА, которую удалось определить при гистосканировании, у 65 пациентов, в среднем составил 6,6 (0,53-42,9 см. куб.) (диагр. 14).

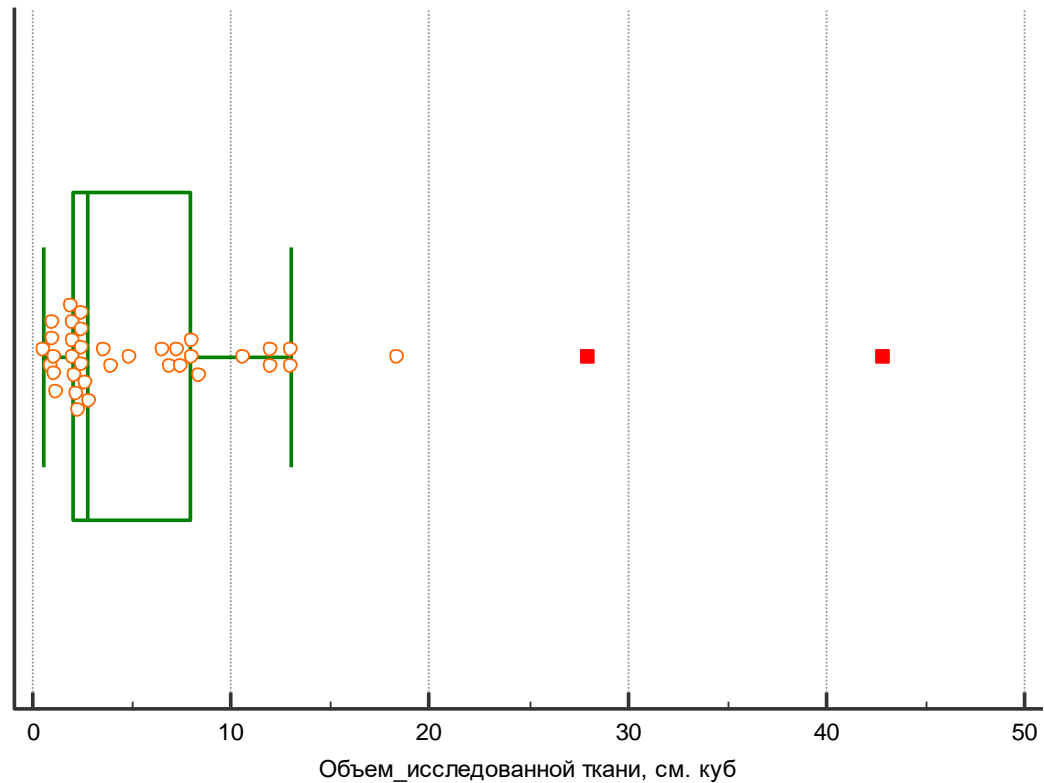


Диаграмма 14 - Объем ткани исследованной при гистосканировании (n=65).

При этом **медиана** объема подозрительной на рак ткани (той из исследуемой, что выделяется гистосканированием как «подозрительная на рак») зоны ПУА, выявленной по данным гистосканирования, составил 0,93 (0,04-7,5) см. куб. (диагр. 15).

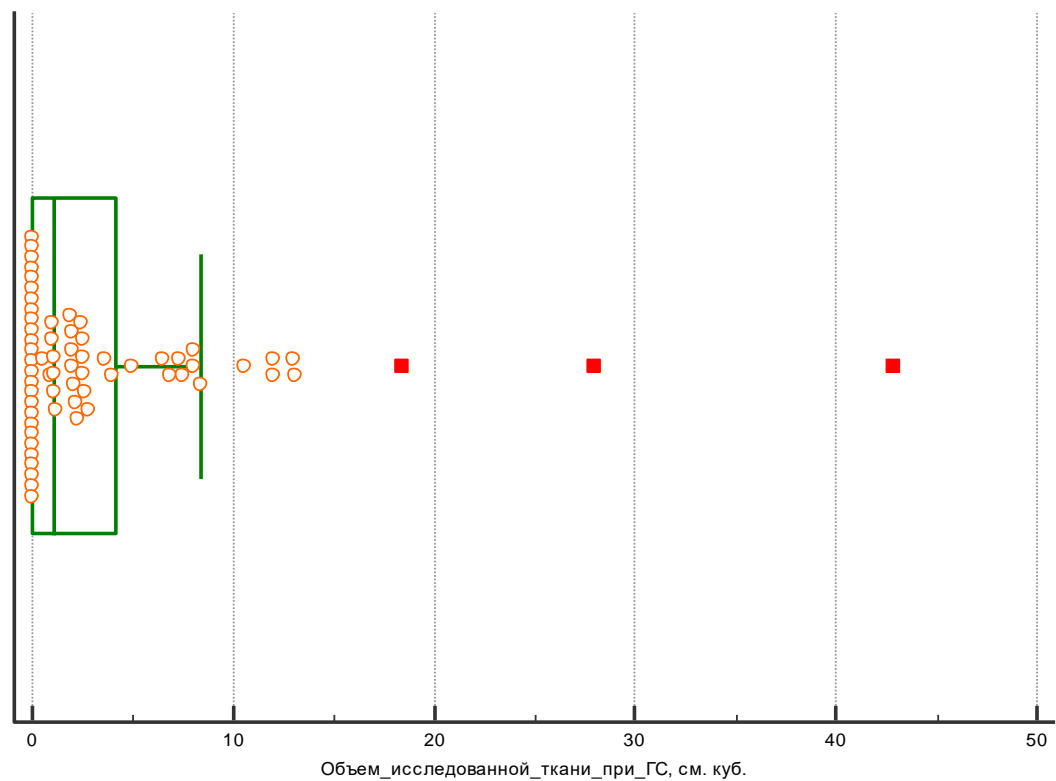


Диаграмма 15 - Объем подозрительной на рак ткани, выявленной по данным гистосканирования (n=65).

Таблица 7.

Наименьшее значение	<u>0,0000</u>
Наибольшее значение	<u>42,9000</u>
Среднее арифметическое	<u>3,8923</u>

Средний объем подозрительной на рак ткани, обнаруженной при гистосканировании у пациентов основной группы (n=65), составил 1,14 см. куб. (диагр. 16, таб. 8).

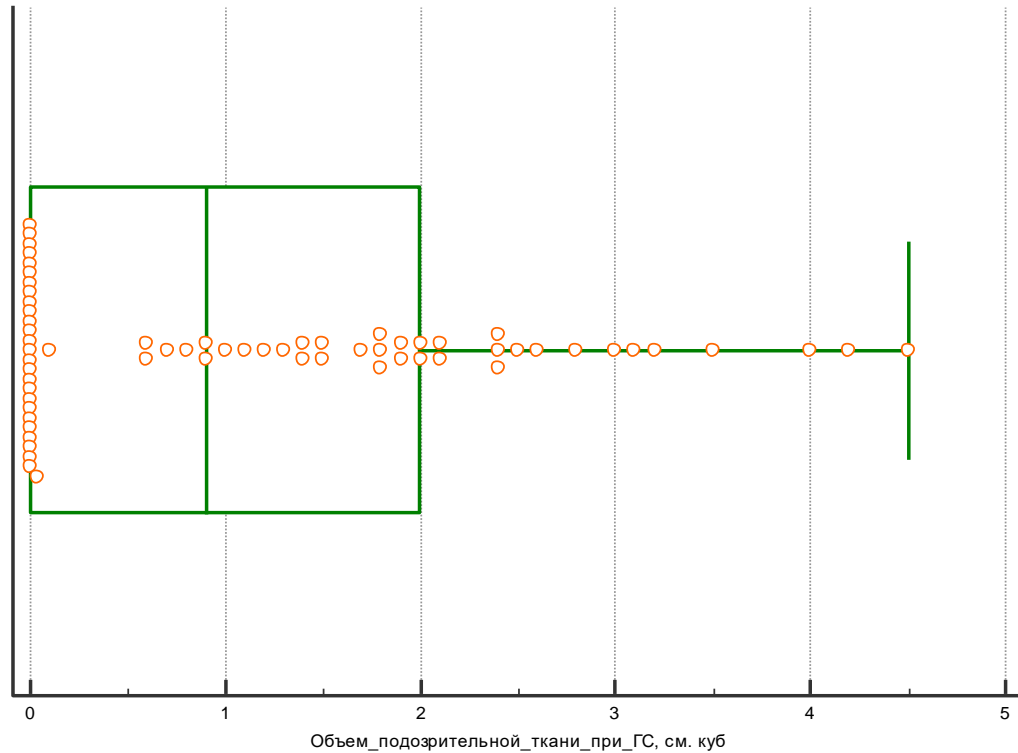


Диаграмма 16 - Распределение объема подозрительной на рак ткани, обнаруженной при гистоканировании у основной группы (n=65).

Таблица 8.

Наименьшее значение	<u>0,0000</u>
Наибольшее значение	<u>4,5000</u>
Среднее арифметическое	1,1498

При сопоставлении объема исследованной ткани и ткани подозрительной на рак в области ПУА по данным гистоканирования у пациентов с рецидивом рака простаты выявлена положительная значимая корреляция ($y = 0,6558 + 0,1269x$, $p < 0,0001$) (диагр. 17, таб. 9).

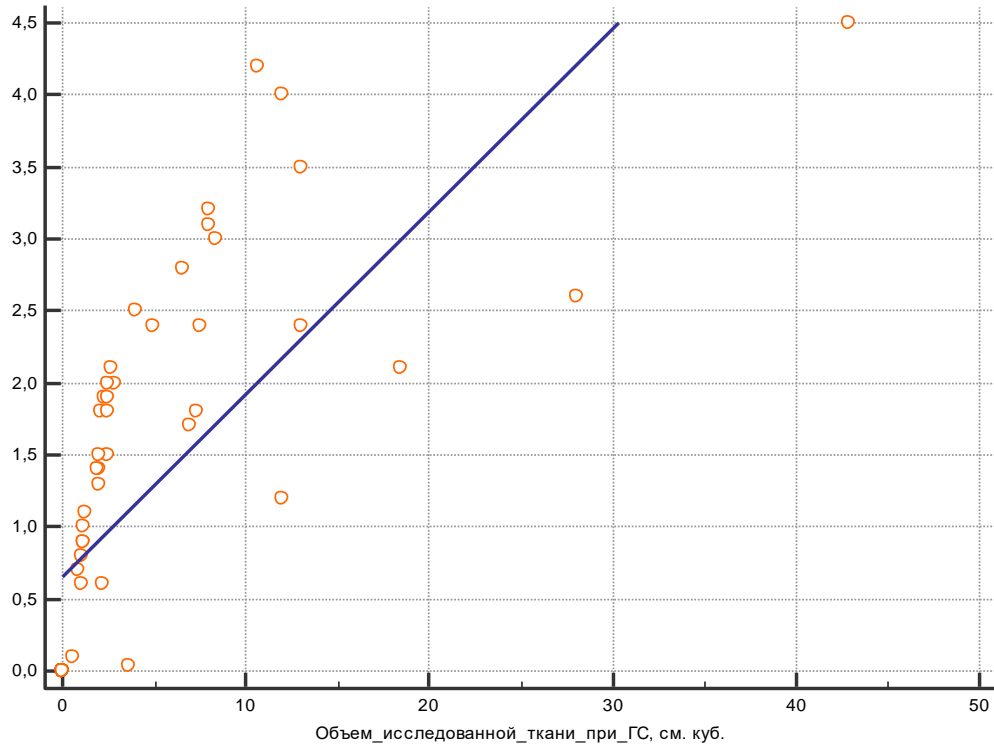


Диаграмма 17 - Зависимость объема исследованной ткани и подозрительной на рак ткани по данным гистоканирования у пациентов с местным рецидивом рака простаты.

Таблица 9.

$y = 0,6558 + 0,1269 x$					
Параметр	Коэффициент	Станд. Ошибка	95% CI	t	P
Отрезок	0,6558	0,1246	от 0,4069 до 0,9048	5,2645	<0,0001
Наклон	0,1269	0,01544	от 0,09607 до 0,1578	8,2208	<0,0001

При сопоставлении показателя ПСА у больных с подозрением на локальный рецидив рака простаты с объемом исследованной ткани при гистоканировании обнаружена положительная значимая корреляция ($y = 2,2283 + 0,02959 x$, $p < 0,001$). С ростом уровня ПСА отмечается достоверное увеличение

и объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования (диагр. 18, таб. 10).

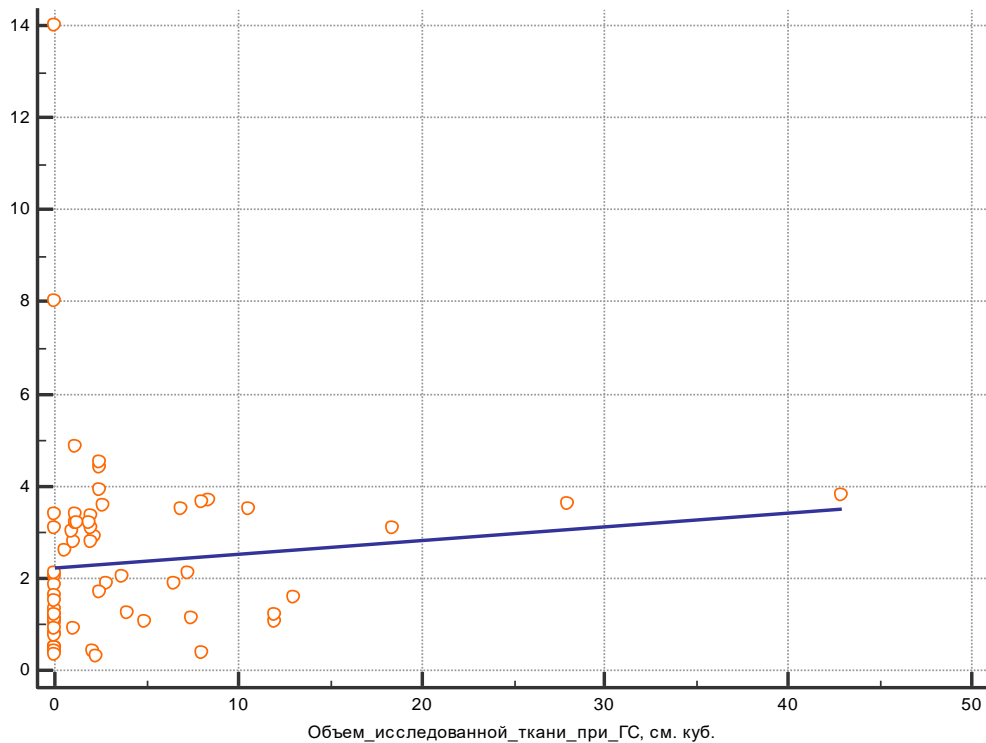


Диаграмма 18 - Зависимость уровня послеоперационного ПСА у больных с подозрением на локальный рецидив с объемом исследованной ткани при гистоканировании(n=65).

Таблица 10.

$y = 2,2283 + 0,02959 x$					
Параметр	Коэффициент	Станд. Ошибка	95% CI	t	P
Отрезок	2,2283	0,2953	от 1,6380 до 2,8186	7,5459	<0,0001
Наклон	0,02959	0,03707	от -0,04451 до 0,1037	0,7982	0,4278

При сопоставлении показателя ПСА у пациентов с подозрением на рецидив рака простаты после радикальной простатэктомии обнаружена положительная значимая корреляция с объемом подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования ($y = 2,1800 + 0,1409 x$, $p < 0,0001$). Что говорит об увеличении

объема подозрительной ткани при гистосканировании с ростом уровня ПСА(диагр. 19, таб. 11).

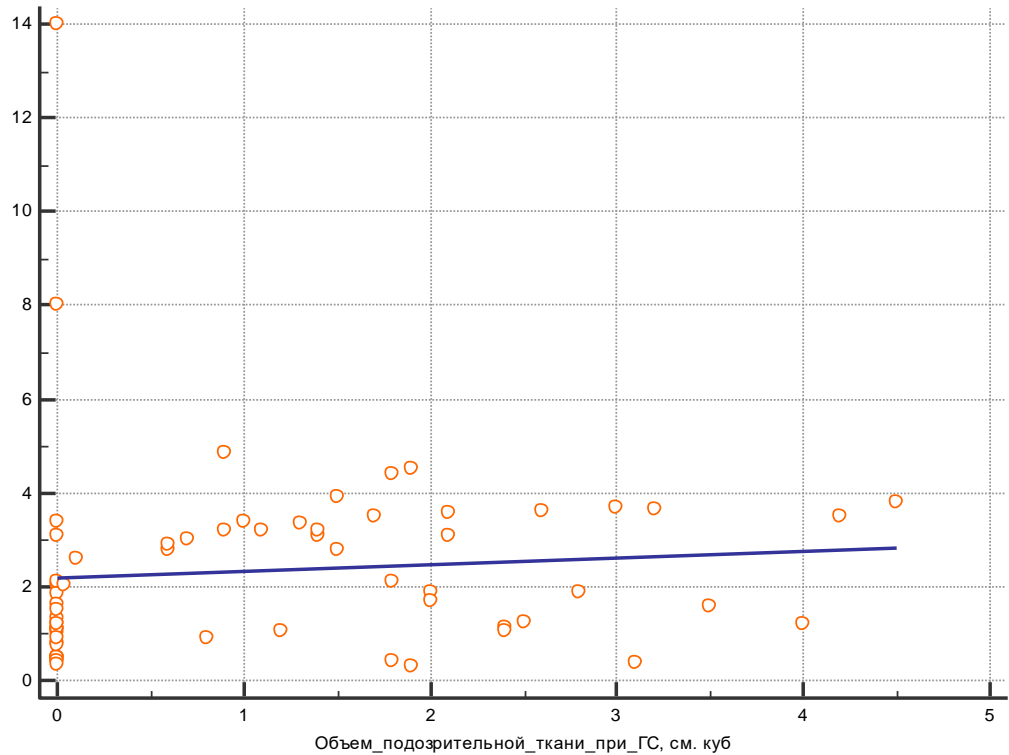


Диаграмма 19 - Зависимость объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования от уровня послеоперационного ПСА.

Таблица 11.

$y = 2,1800 + 0,1409 x$					
Параметр	Коэффициент	Станд. Ошибка	95% CI	t	P
Отрезок	2,1800	0,3522	от 1,4759 до 2,8840	6,1896	<0,0001
Наклон	0,1409	0,2093	от -0,2775 до 0,5592	0,6731	0,5034

При выполнении гистосканирования ПУА 60 пациентам контрольной группы ложно положительные результаты были отмечены у 20(33%) пациентов в виде подозрительной на рак ткани объемом до 0,2см³.

Объем исследованной ткани при гистоканировании у пациентов с биохимическим рецидивом и подозрением на местный рецидив рака простаты был значимо больше по сравнению с пациентами контрольной группы ($p=0,021$)(диагр. 20, таб. 12, таб.13).

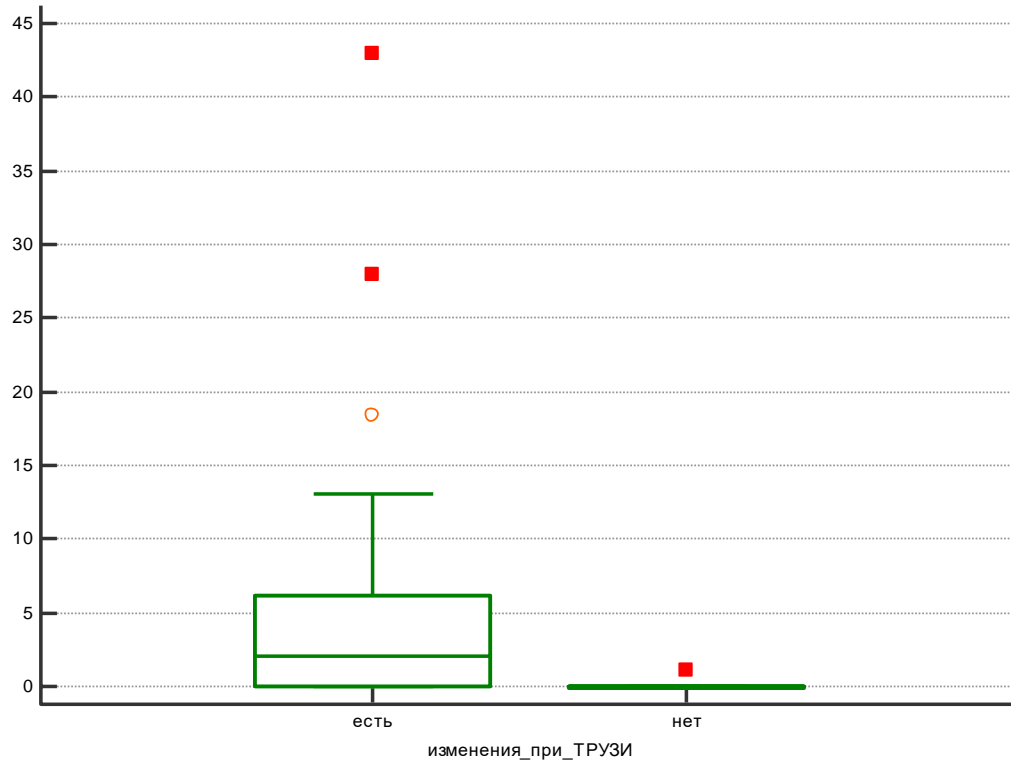


Диаграмма 20 - Распределение объема исследованной ткани при гистоканировании у пациентов основной и контрольной групп($n=125$).

Таблица 12.

Коэффициент	n	Минимум	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	Максимум
ЕСТЬ	59	0,0000	0,000	2,000	6,125	42,900
НЕТ	6	0,0000	0,000	0,000	0,000	1,100

Таблица 13.

Критерий Краскела — Уоллиса

Статистика теста	4,9832
С поправкой для связей Нт	5,3253
Количество степеней свободы (DF)	1
Уровень значимости	P = 0,021018

При анализе данных гистосканирования ПУА у пациентов основной и контрольных групп отмечен различный объем подозрительной на рак ткани от 0,04 см³ до 1,9 см³(n=125)(рис. 5, рис. 6).

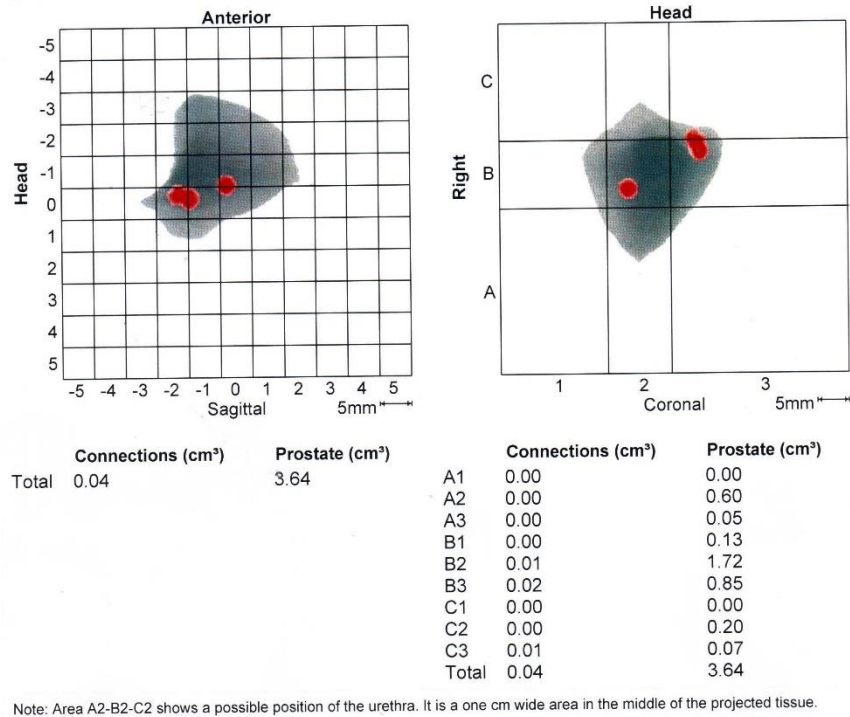


Рисунок 5 – Гистокарта области ПУА с минимальным объемом подозрительной на рак ткани.

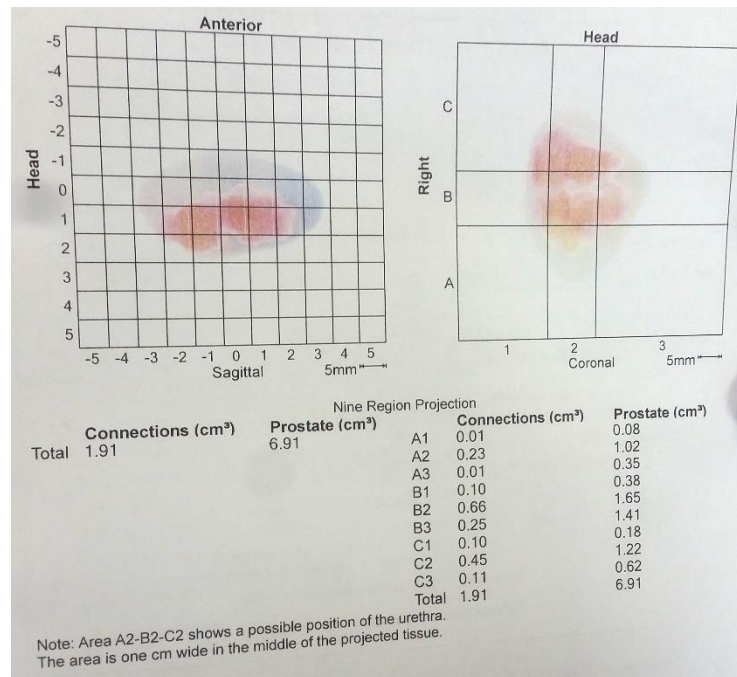


Рисунок 6 – Гистокарта области ПУА с максимальным объемом подозрительной на рак ткани.

Объем подозрительной на рак ткани, обнаруженной при гистосканировании у пациентов с биохимическим рецидивом и подозрением на местный рецидив рака простаты был статистически значимо большим по сравнению с пациентами без подозрения на рецидив рака простаты ($p=0,023$)(диагр. 21, таб. 14, таб. 15).

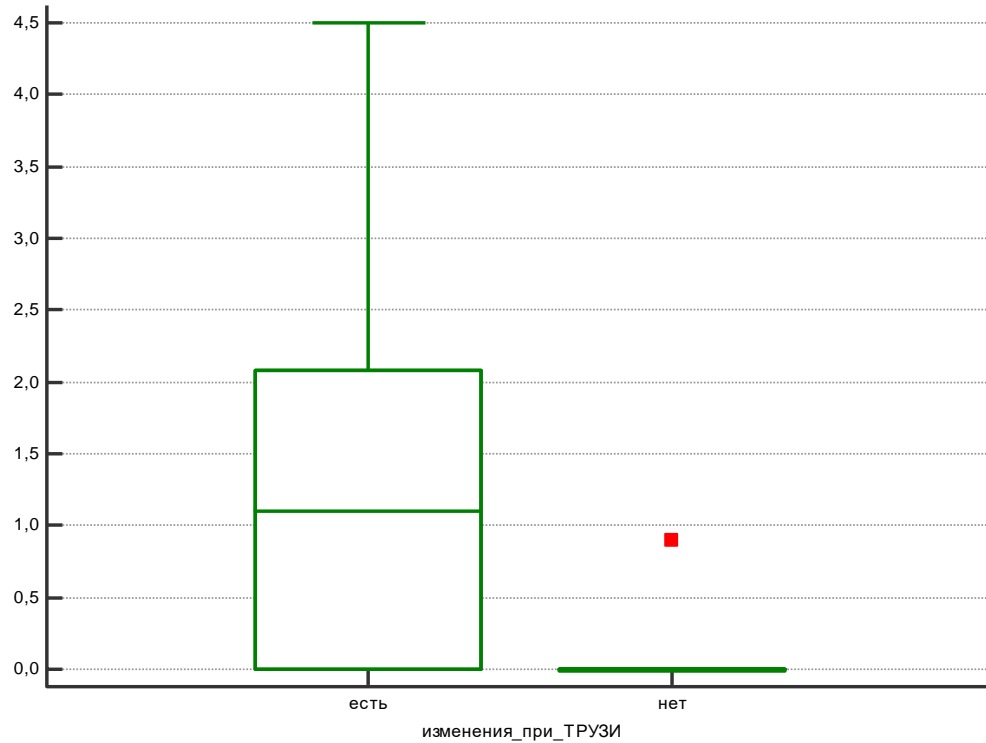


Диаграмма 21 - Распределение объема подозрительной на рак ткани в области ПУА при гистосканировании у пациентов у основной и контрольной групп(n=125).

Таблица 14.

Коэффициент	n	Минимум	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	Максимум
ЕСТЬ	59	0,0000	0,000	1,100	2,075	4,500
НЕТ	6	0,0000	0,000	0,000	0,000	0,900

Таблица 15. Критерий Краскела — Уоллиса

Статистика теста	4,8326
С поправкой для связей Ht	5,1644
Количество степеней свободы (DF)	1
Уровень значимости	P = 0,023055

Объем анализируемой при гистосканировании ткани ПУА не имел значимых различий у пациентов с выявленными изменениями при МРТ или отсутствием изменений при МРТ (p=0,21)(диагр. 22, таб. 16, таб. 17).

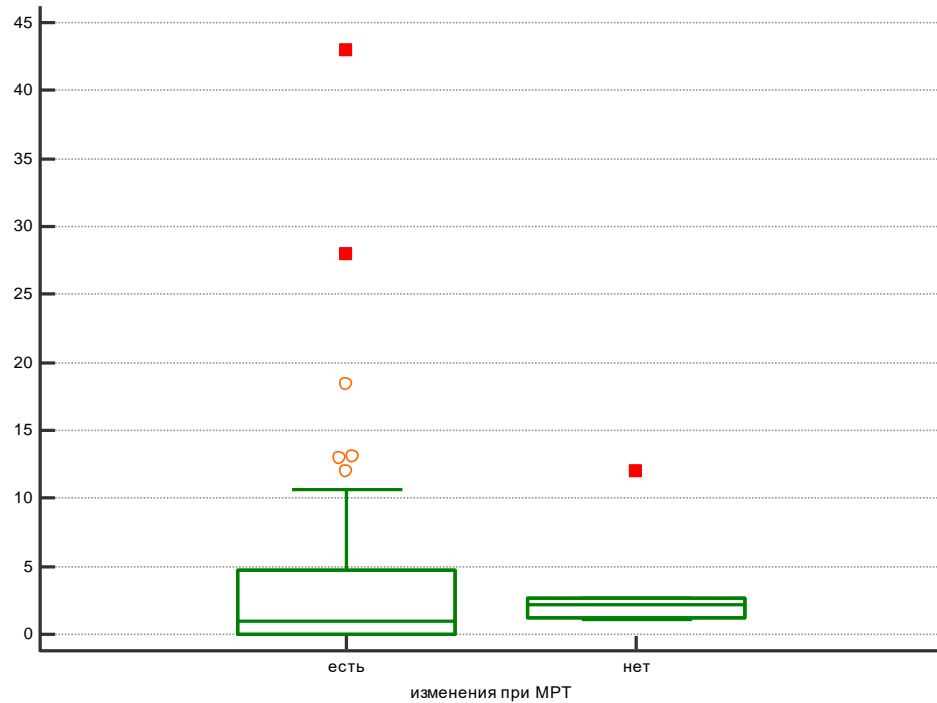


Диаграмма 22 - Распределение объема исследованной ткани при гистосканировании с выявленными изменениями при МРТ или отсутствием таковых.

Таблица 16.

Коэффициент	n	Минимум	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	Максимум
ЕСТЬ	59	0,0000	0,000	1,000	4,705	42,900
НЕТ	6	1,1000	1,200	2,200	2,650	12,000

Таблица 17. Критерий Краскела — Уоллиса

Статистика теста	1,4156
С поправкой для связей Ht	1,5128
Количество степеней свободы (DF)	1
Уровень значимости	P = 0,218707

При сравнении объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования и результатов гистологического исследования у пациентов с

подозрением на рецидив рака простаты выявлено, что чувствительность этого показателя составила 52,5%, а специфичность 72%(диагр. 23).

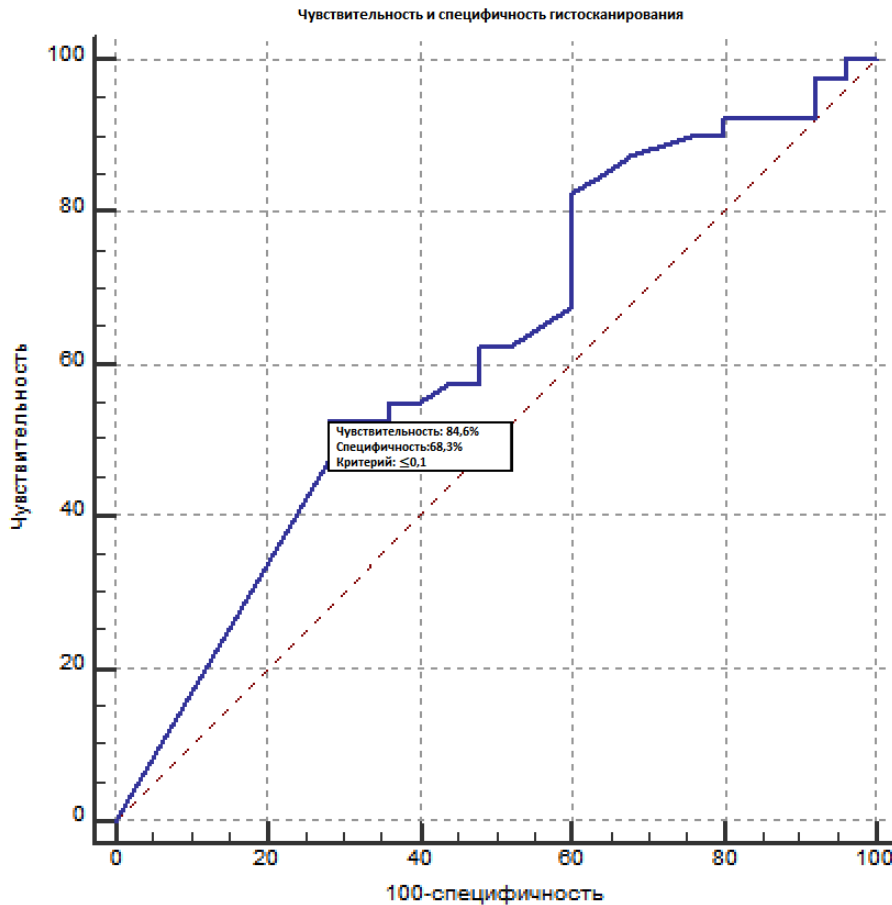


Диаграмма 23 - Определение чувствительности и специфичности гистосканирования в диагностике местного рецидива рака простаты после простэктомии.

Объем подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования в основной группе (с подозрением на рецидив рака простаты) был значимо больше по сравнению с пациентами контрольной группы (без рецидива рака простаты) ($p=0,001$)(диагр. 24, таб. 18, таб. 19).

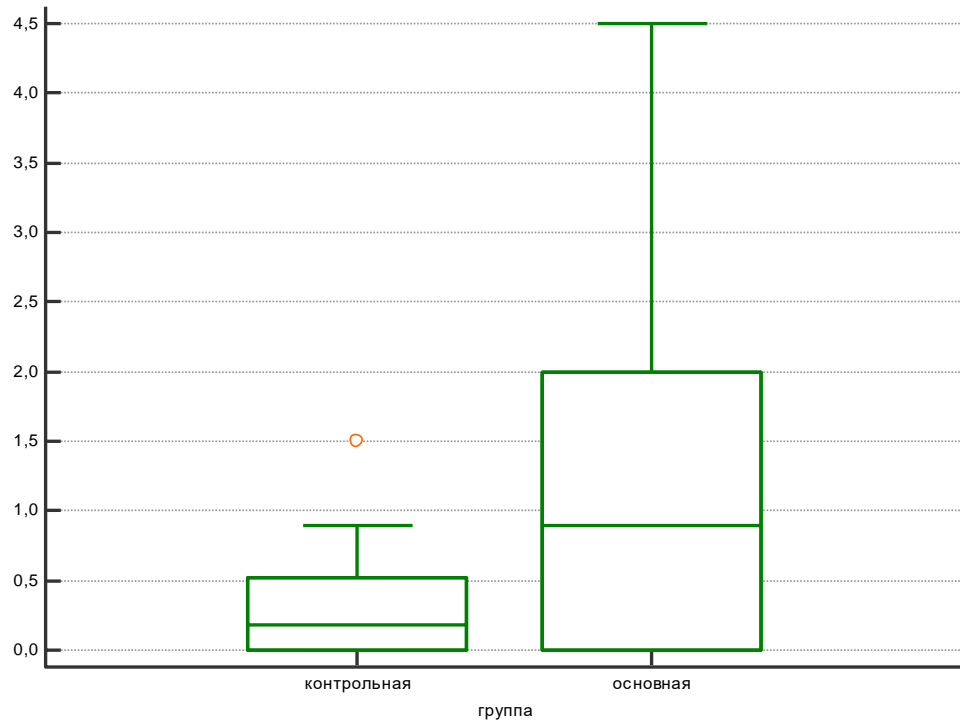


Диаграмма 24 - Распределение объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования в основной и контрольной группах.

Таблица 18.

Коэффициент	n	Минимум	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	Максимум
контрольная	60	0,0000	0,000	0,185	0,515	1,500
основная	65	0,0000	0,000	0,900	2,000	4,500

Таблица 19. Критерий Краскела — Уоллиса

Статистика теста	9,4022
С поправкой для связей Ht	10,1382
Количество степеней свободы (DF)	1
Уровень значимости	P = 0,001452

При сопоставлении объема исследованной ткани при гистосканировании и объема подозрительной ткани, выявленном при этом исследовании отмечена

положительная значимая корреляция в основной группе ($y = 0,7964 + 4,0777 x$, $p=0,0007$) и в контрольной группе ($y = 0,6708 + 1,7741 x$, $p<0,001$)(диагр. 25).

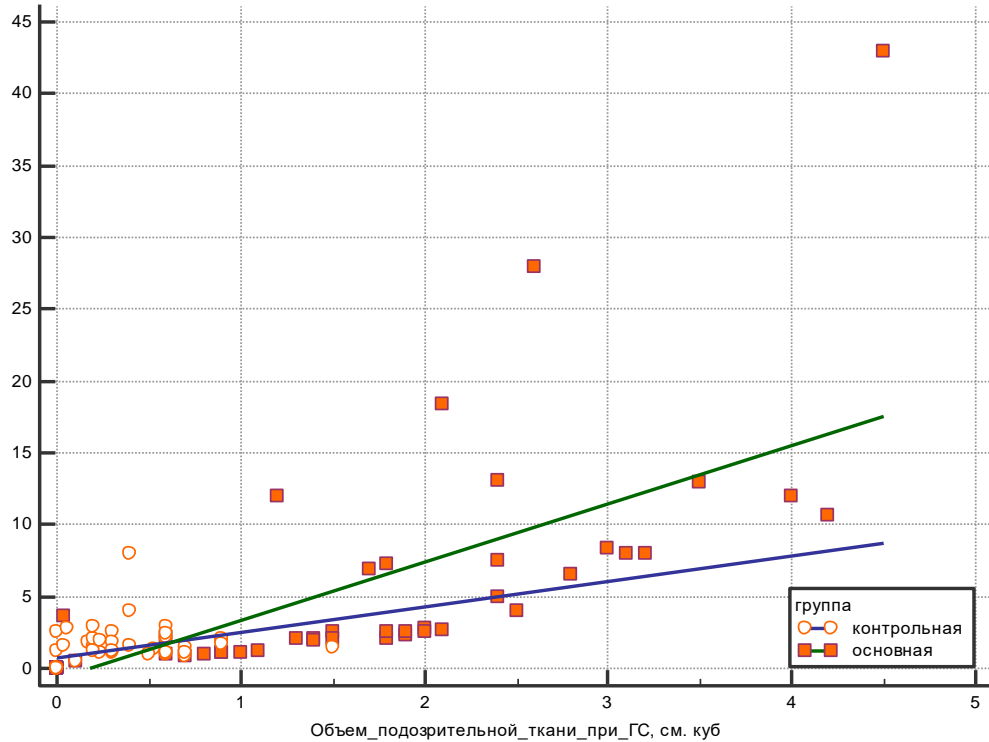


Диаграмма 25 - Корреляция объема исследованной и подозрительной ткани при гистосканировании в основной и контрольной группах.

Таким образом, объем подозрительных участков, обнаруженных при гистосканировании в основной и контрольной группах может быть оценен как один из клинических признаков у больных с биохимическим рецидивом рака после РПЭ.

Минимальный объем подозрительной на рак ткани, выявленный при гистосканировании, был равен $0,04\text{см}^3$, при котором морфологически рецидив рака удалось подтвердить только у одного пациента. У остальных пациентов с верифицированным морфологически местным рецидивом рака объем подозрительной на рак ткани при гистосканировании превышал $0,2\text{см}^3$ ($0,2-7,5\text{см}^3$).

Таким образом, нами установлен минимальный диагностически значимый объем подозрительной на рак ткани при гистосканировании, равный $0,2\text{см}^3$.

При сравнении ПСА и объема исследованной ткани при гистосканировании в основной группе выявлена положительная значимая корреляция ($y = 2,2283 + 0,02959 x$, $p < 0,0001$) и в контрольной группе ($y = 0,1074 + 0,01552 x$, $p = 0,0015$)(диагр. 26).

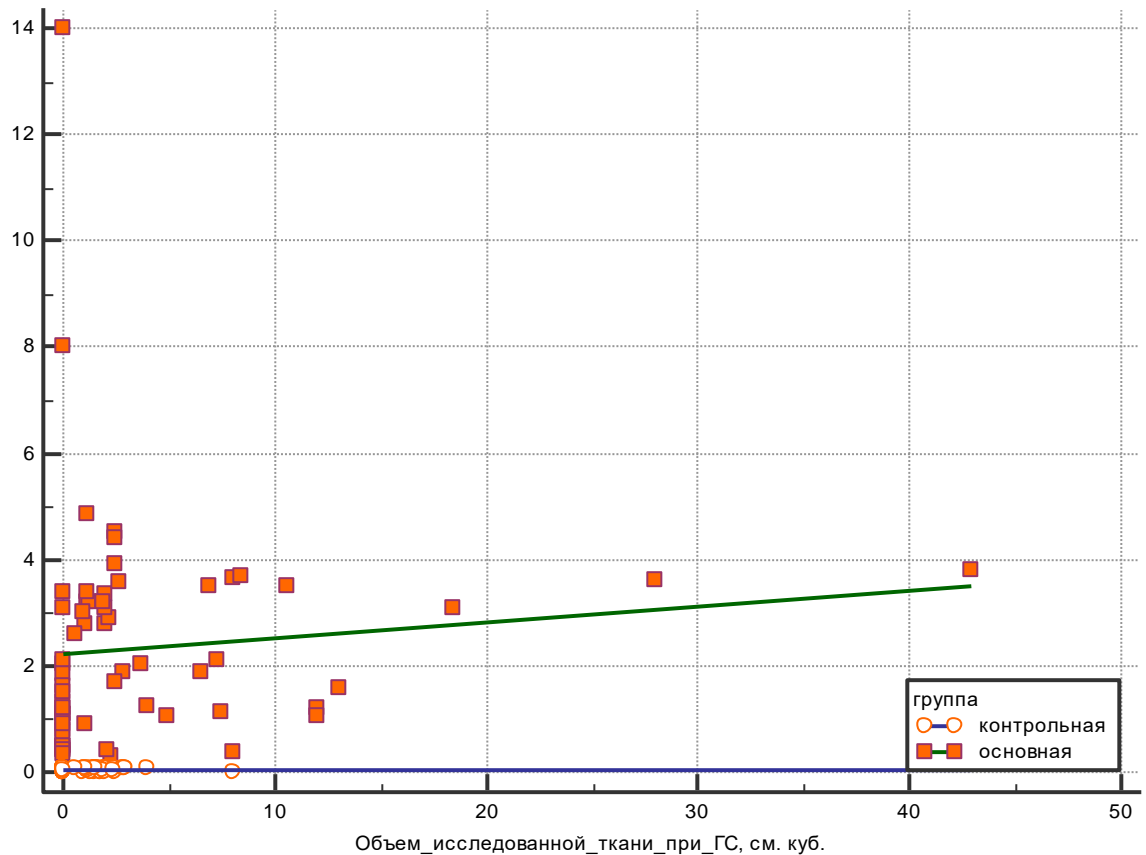


Диаграмма 26 - Корреляция объема исследованной ткани при ГС в сравнении с ПСА в основной и контрольной группах.

При сравнении уровня ПСА и объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования у пациентов основной группы выявлена положительная значимая корреляция ($y = 2,1800 + 0,1409 x$, $p < 0,0001$), у

пациентов контрольной группы также выявлена положительная значимая корреляция ($y = 0,09289 + 0,1213 x$, $p=0,0042$)(диагр. 27).

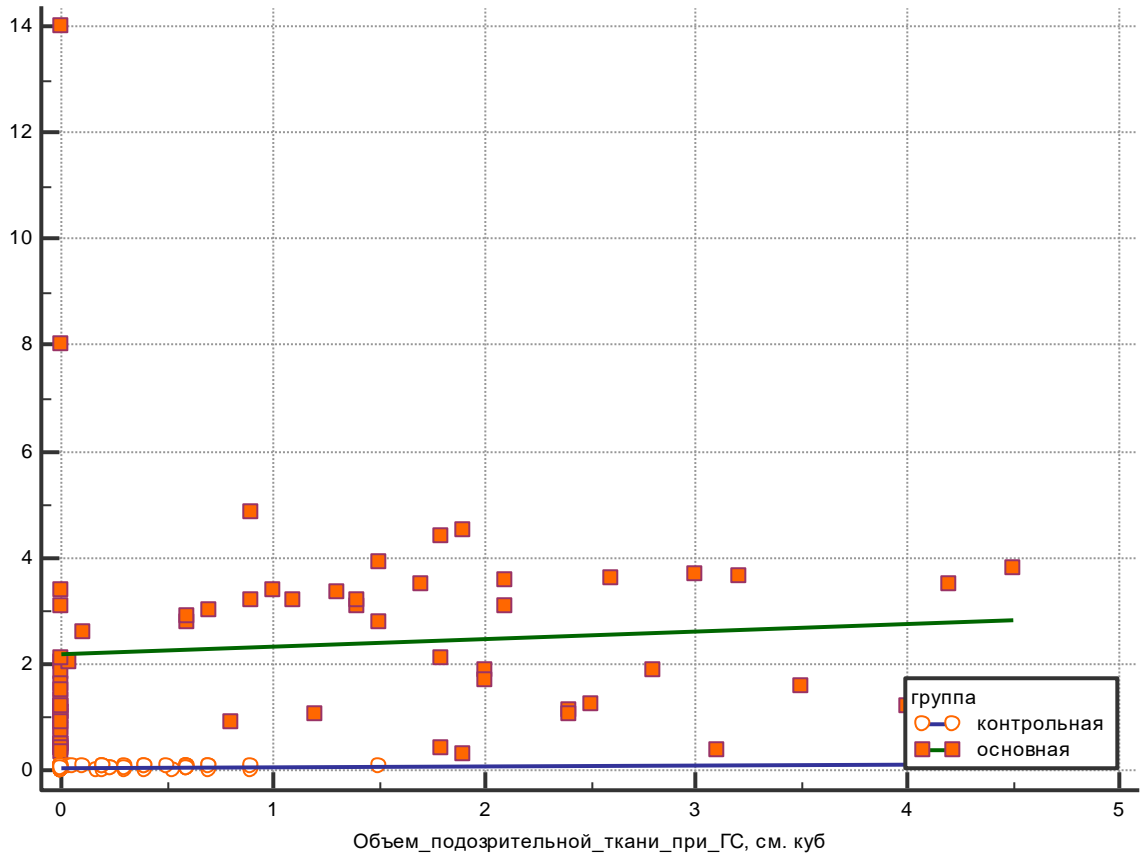


Диаграмма 27 - Корреляция объема подозрительной на рак ткани при ГС с объемом ПСА.

Объем исследованной при гистосканировании ткани у пациентов основной группы был значимо больше при наличии изменений при ТРУЗИ, по сравнению с пациентами с отсутствием изменений при ТРУЗИ ($p=0,023$)(диагр. 1, таб. 20, таб. 21).

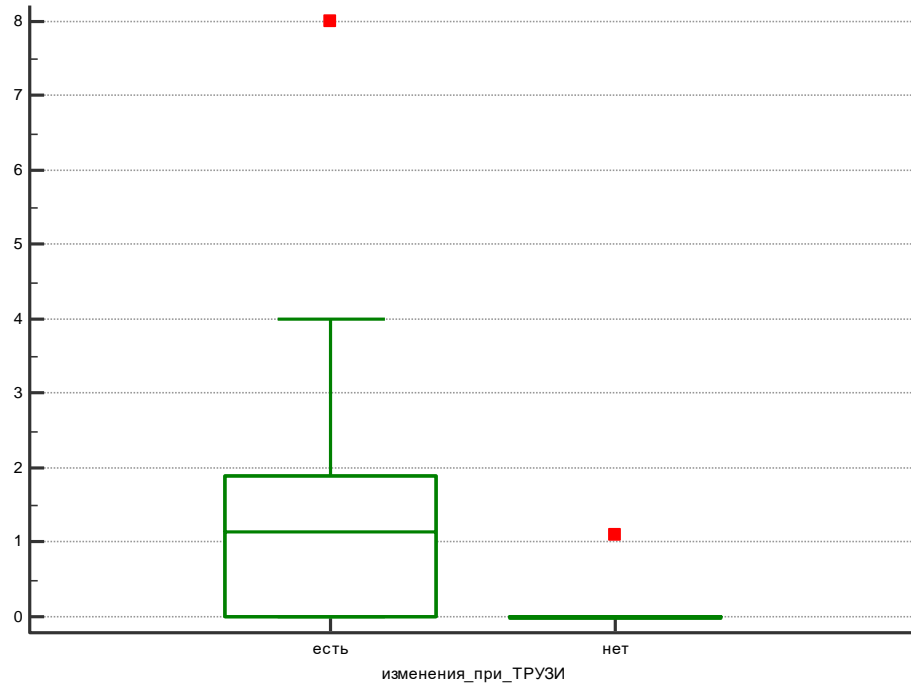


Диаграмма 1 - Корреляция объема исследованной при гистосканировании ткани у пациентов основной группы с изменениями по данным ТРУЗИ.

Таблица 20.

Коэффициент	n	Минимум	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	Максимум
ЕСТЬ	54	0,0000	0,000	1,150	1,900	8,000
НЕТ	6	0,0000	0,000	0,000	0,000	1,100

Таблица 21. Критерий Краскела — Уоллиса

Статистика теста	4,8094
С поправкой для связей Нт	5,1424
Количество степеней свободы (DF)	1
Уровень значимости	P = 0,023348

Объем подозрительной на рак ткани, выявленной по данным гистосканирования, у пациентов в группах с отсутствием или наличием изменений на МРТ не имел значимых различий ($p=0,29$)(диагр. 10, таб. 22, таб. 23).

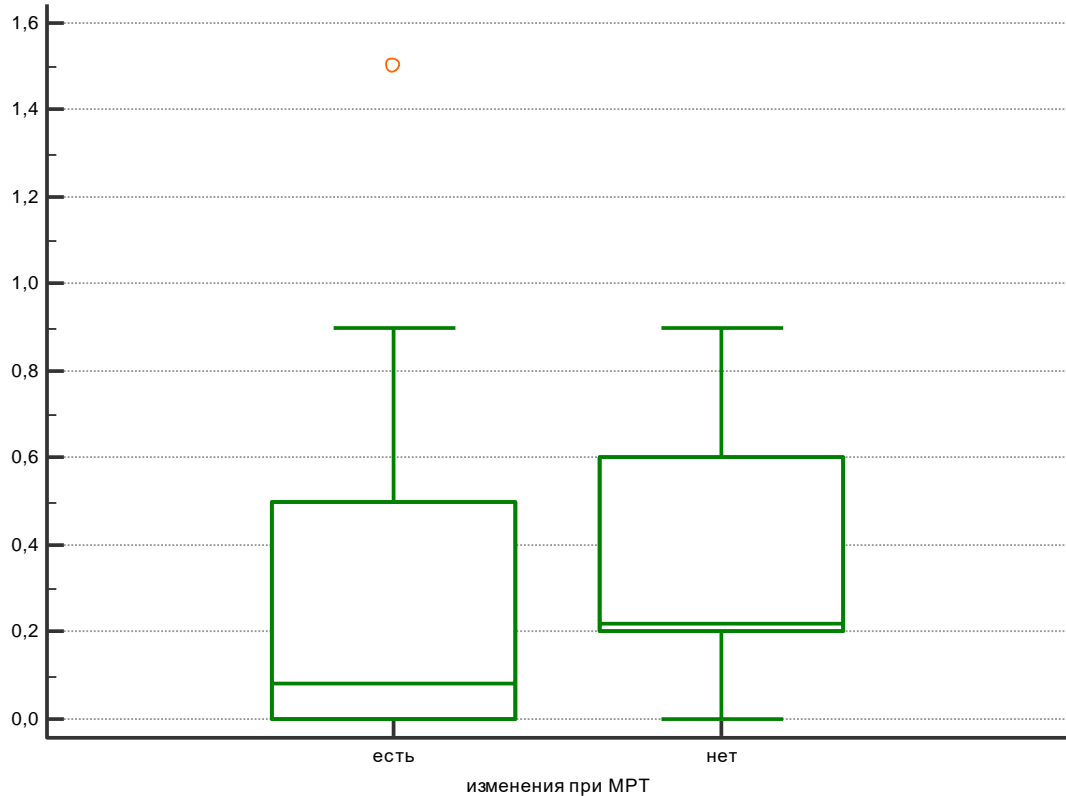


Диаграмма 10 - Корреляция объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования в группах с отсутствием или наличием изменений на МРТ.

Таблица 22.

Коэффициент	n	Минимум	25-я процентиль	Медиана	75-я процентиль	Максимум
ЕСТЬ	54	0,0000	0,000	0,0800	0,500	1,500
НЕТ	6	0,0000	0,200	0,220	0,600	0,900

Таблица 23. Критерий Краскела — Уоллиса

Статистика теста	1,0206
С поправкой для связей Нт	1,1143
Количество степеней свободы (DF)	1
Уровень значимости	P = 0,291156

Чувствительность и специфичность различных методов диагностики в выявлении местного рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии оказалась различной и представлена в таб. 3.

Таблица 3.

Методы диагностики	Чувствительность	Специфичность
МРТ с внутривенным усилением органов малого таза	95%	82%
Гистосканирование области пузырно-уретрального анастомоза	84,6%	68,3%
ТРУЗИ с доплерографией	59,3%	31,5%
Пальцевой ректальное исследование	58,3%	17%

Клиническое наблюдение №1

Пациент Т., 67 лет., наблюдался в Клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с начала 2014г.

Диагноз: аденокарцинома простаты pT2cNoMo Глисон 6. Радикальная простатэктомия от 29.05.2014г. Кисты почек.

Жалобы при поступлении: отсутствуют.

Из анамнеза: в апреле 2012 года было выявлено повышение ПСА до 4,6нг/мл. Выполнена биопсия простаты. Гистологическое заключение: во всех биоптатах картина умеренно-дифференцированной аденокарциномы простаты (по Глисону 3+3=6). 29.05.14г выполнена радикальная промежностная простатэктомия, послеоперационный период без особенностей. При контрольном обследовании (МРТ) был заподозрен местный рецидив.

Консультирован в ЛДО клиники, госпитализирован для проведения биопсии пузырно-уретрального анастомоза.

Объективно: поясничная область не изменена. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Надлобковая область при пальпации безболезненна. Мочевой пузырь пальпаторно и перкуторно не определяется. Мочеиспускание безболезненное, не затруднено. Моча визуально не изменена.

PER RECTUM: область ануса не изменена. Сфинктер тоничен, ампула прямой кишки пустая. Простата и семенные пузырьки не пальпируются. Параректальная клетчатка не уплотнена.

Лабораторные показатели без существенных изменений. ПСА 1,02 нг/мл.

При ультразвуковом исследовании: правая почка с четкими ровными контурами, паренхима однородная, толщиной до 18 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. В проекции среднего сегмента – киста, размером до 3,0 см. Подвижность не нарушена. Левая почка с четкими ровными контурами,

размерами 11,5x5,5 см, паренхима однородная, толщиной до 18 мм. Чашечно-лоханочная система не расширена. В проекции верхнего сегмента – киста, размером 2,5 см. Мочевой пузырь с чёткими, ровными контурами, однородным содержимым. Область устьев без изменений. В зоне пузырно-уретрального анастомоза определяется гипо-местами анэхогенное образование размером 2x2,5см. Остаточной мочи нет.

При ГС в области ПУА определяется подозрительные на рак участки объемом до 0,43 см³ при объеме подозрительной «плюс» ткани до 6,52 см³. Расположенные подозрительные участки определяются слева и кзади от ПУА стороне в проекции (Рис №9,10).

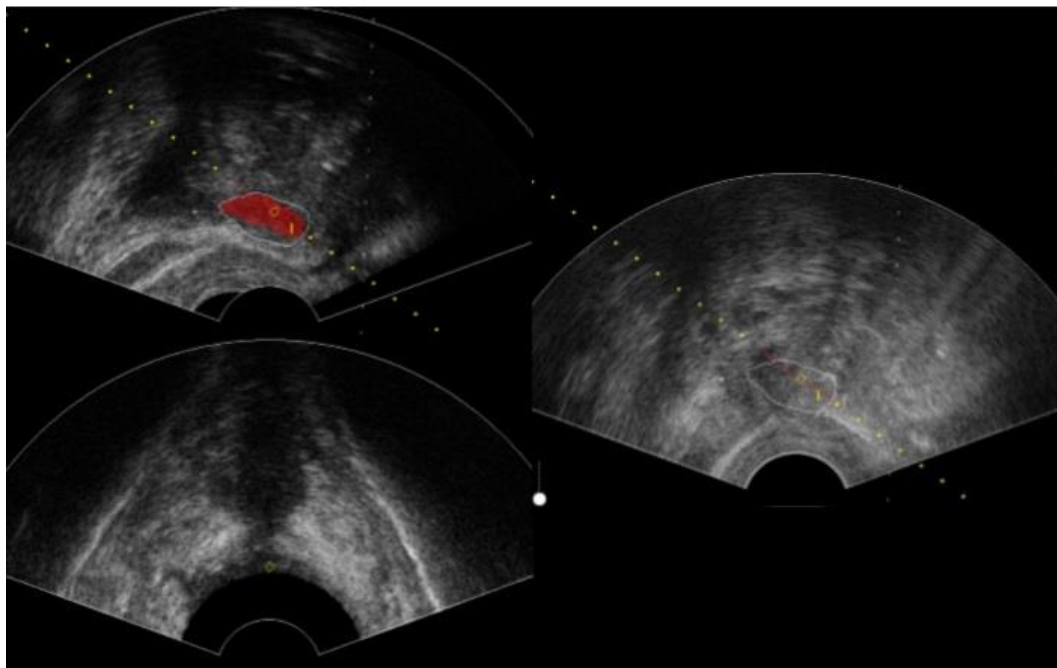


Рисунок 9 - Трансректальная эхогистограмма.

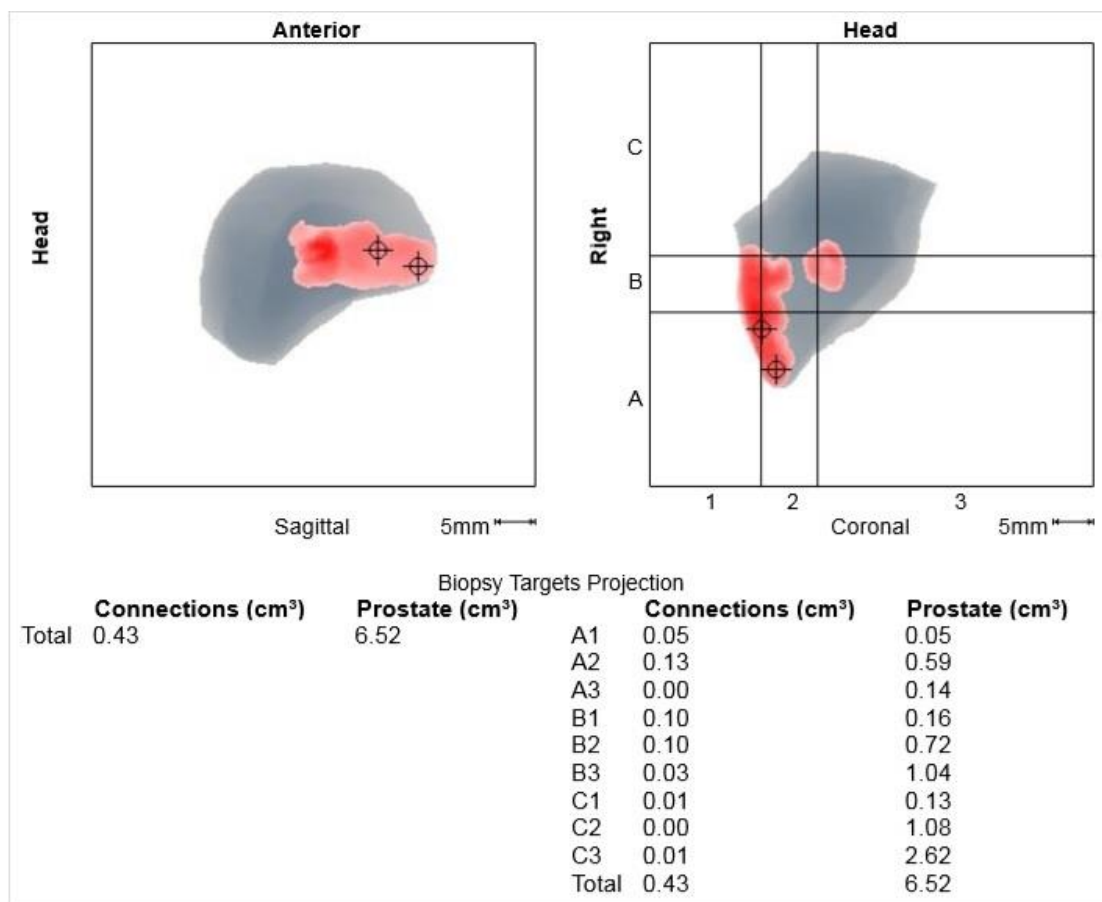


Рисунок 10 - Гистокарта пациента Т. при биопсии простаты. Отмечены красным подозрительные на рак участки и намечены 2 участка биопсии.

При МРТ с в/в усилением: по задне-левой стенке пузырно-уретрального анастомоза определяется многокамерная жидкостная структура, с четкими контурами, размерами около 15x30x15мм – картина, вероятно, остаточной ткани левого семенного пузырька. Так же по задне-левым отделам уретры на 3 – 5 часах условного циферблата, локализуясь в интимной близости от пузырно-уретрального анастомоза, определяется мягкотканая структура с четкими, ровными контурами, неоднородно сниженным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях и неоднородно изоинтенсивным МР-сигналом на T1-взвешенных изображениях, размерами около 20x25x18мм – картина рецидива?(Рис. 7,8).



Рисунок 7 - МР томограмма органов малого таза. T2 взвешенное изображение без в/в усиления.

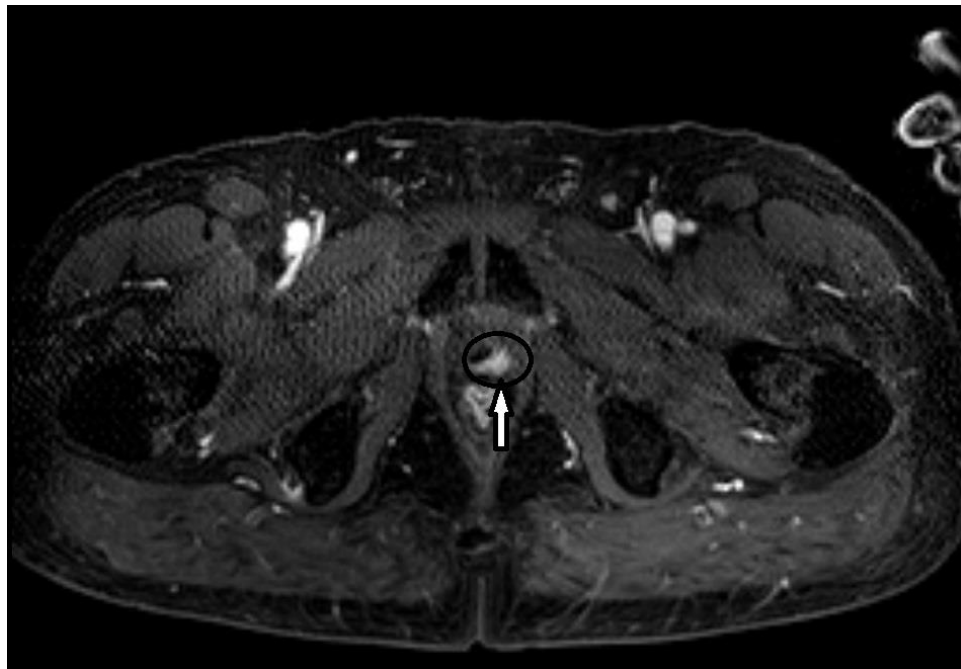


Рисунок 8 - МР томограмма органов малого таза. Диффузно-взвешенное изображение с в/в усилением.

Произведена биопсия области пузырно-уретрального анастомоза под наведением гистосканирования.

Гистологическое заключение: 1,2: в препаратах фокусы гиперплазии железистых структур с многочисленными очагами гиперплазии фиброзной и мышечной ткани; 3,4: фокусы гиперплазии железистых структур и очаги гиперплазии фиброзной и мышечной ткани. Виден небольшой очаг, представленный микроацинарными уродливыми структурами, образованными полиморфными клетками с гиперхромными ядрами.

Аденокарцинома выявлена именно из подозрительных на рак участков выделенных при ГС. В то же время, не выделенные красным участки являлись рецидивом гиперплазии.

Клиническое наблюдение №2

Пациент Я., 61 года, наблюдался в Клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2015г.

Диагноз: аденокарцинома простаты pT2cNoMo Глисон 6. Радикальная промежностная простатэктомия от 14.07.2015г.

Жалобы при поступлении: отсутствуют.

Из анамнеза: считает себя больным с 2013г. когда амбулаторно диагностирован острый простатит, проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия с положительным эффектом. При плановом обследовании после стихания обострения простатита выявлено повышение уровня ПСА до 4.7 нг\мл. В мае 2015г. выполнена биопсия простаты. Получено гистологическое заключение: высокодифференцированная аденокарцинома предстательной железы (Глисон 3+3=6) с площадью поражения не более 30% в стекле №1, не более 25% в стекле №2, не более 10% в стекле №3. 14.07.2015г. в клинике урологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова выполнена радикальная простатэктомия промежностным доступом. Послеоперационный период без особенностей. Гистологическое заключение: 1) рост ацинарной аденокарциномы, сумма баллов по Глисон 6 (3+3), без признаков перинеуральной и сосудистой инвазии и роста за капсулу; 2) семенные пузырьки без признаков опухолевого роста.

Уровень ПСА через 7 месяцев составил 1,58 нг/мл.

Консультирован в ЛДО клиники, госпитализирован для проведения биопсии пузырно-уретрального анастомоза.

Объективно: поясничная область визуально не изменена. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Надлобковая область при пальпации безболезненна. Мочевой пузырь пальпаторно и перкуторно

не определяется. Мочеиспускание безболезненное, не затруднено. Моча визуально не изменена.

PER RECTUM: область ануса не изменена. Сфинктер прямой кишки тоничен, ампула свободна, слизистая подвижна, простата не определяется. Параректальная клетчатка не изменена.

Лабораторные показатели без существенных отклонений.

При ультразвуковом исследовании: почки и верхние мочевые пути без патологии. ТРУЗИ: слева от пузырно-уретрального анастомоза (на трех часах условного циферблата) лоцируется узловое образование овальной формы размером до 2,3 см (объемом 2,7 см. куб). Данное образование вызывает умеренную девиацию анастомоза вправо. При ЦДК отмечается умеренный кровоток в выше описанном образовании. Остаточной мочи нет.

При ГС в области ПУА определяется подозрительные на рак участки объемом до 0,94см³ при объеме подозрительной «плюс» ткани до 2,65см³. Расположенные подозрительные участки определяются слева и кзади от ПУА стороне в проекции (Рис №13,14).

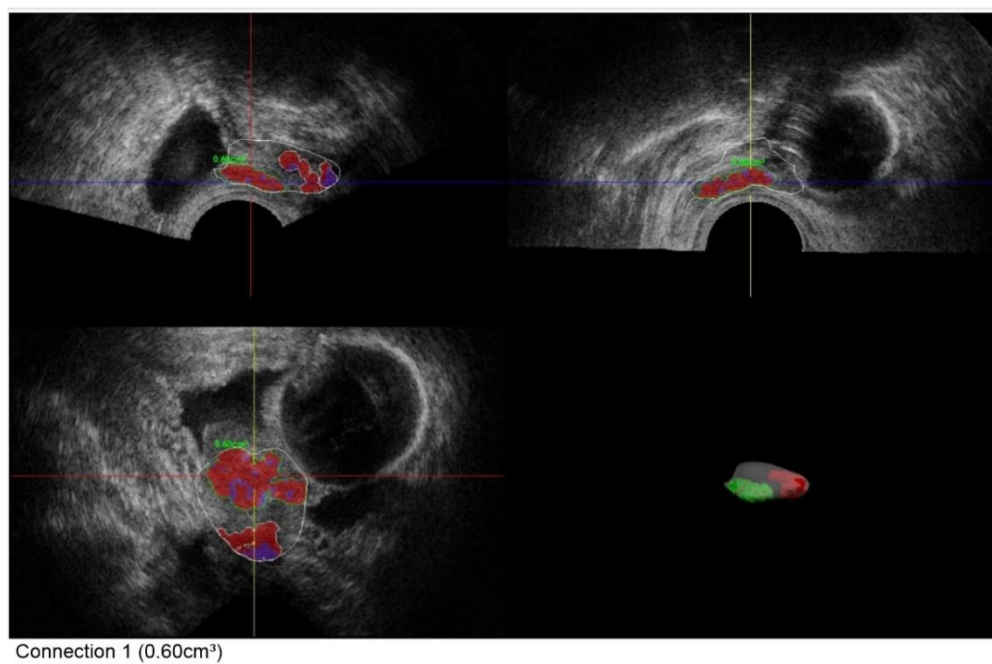


Рисунок 13 - Трансректальная эхогистограмма.

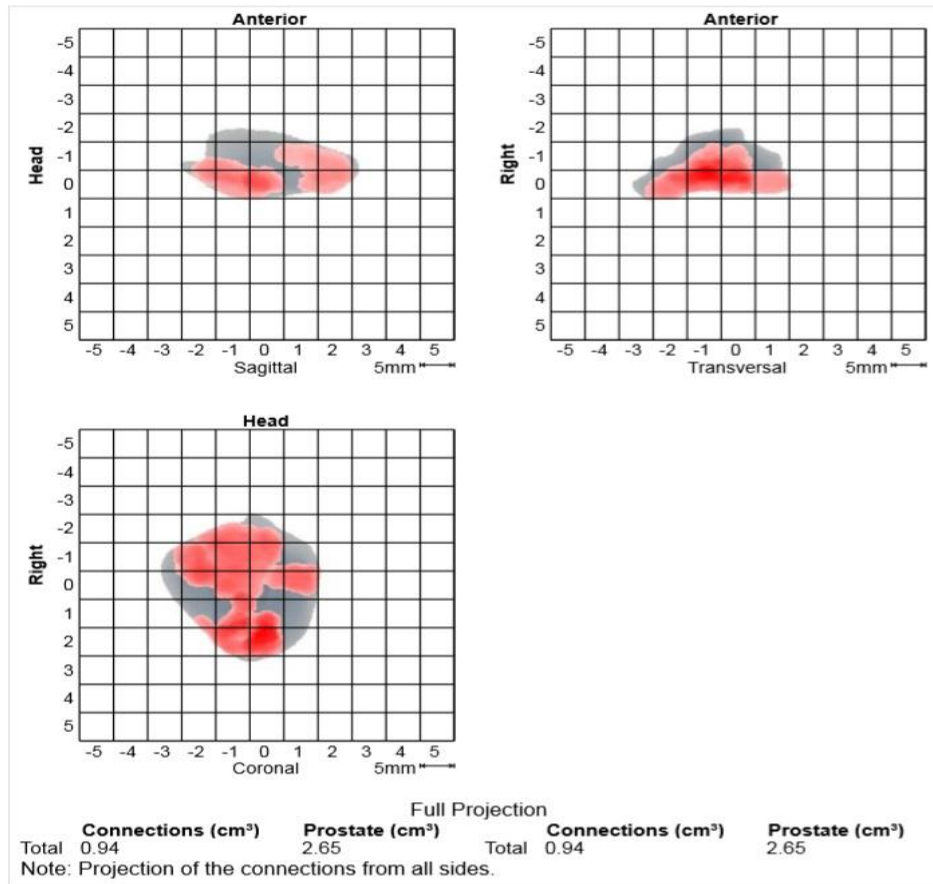


Рисунок 14 - Гистокарта пациента Я. при биопсии простаты. Отмечены красным подозрительные на рак участки.

При МРТ с в/в усилением: позади и слева от пузырно-уретрального анастомоза определяется мягкотканное образование, с четкими контурами, размерами около 15x25мм. Локализуясь в интимной близости от пузырно-уретрального анастомоза, неоднородно сниженным МР-сигналом на T2-взвешенных изображениях и неоднородно изоинтенсивным МР-сигналом на T1-взвешенных изображениях, размерами около 25x10мм – картина локального рецидива(рис.№ 11,12).

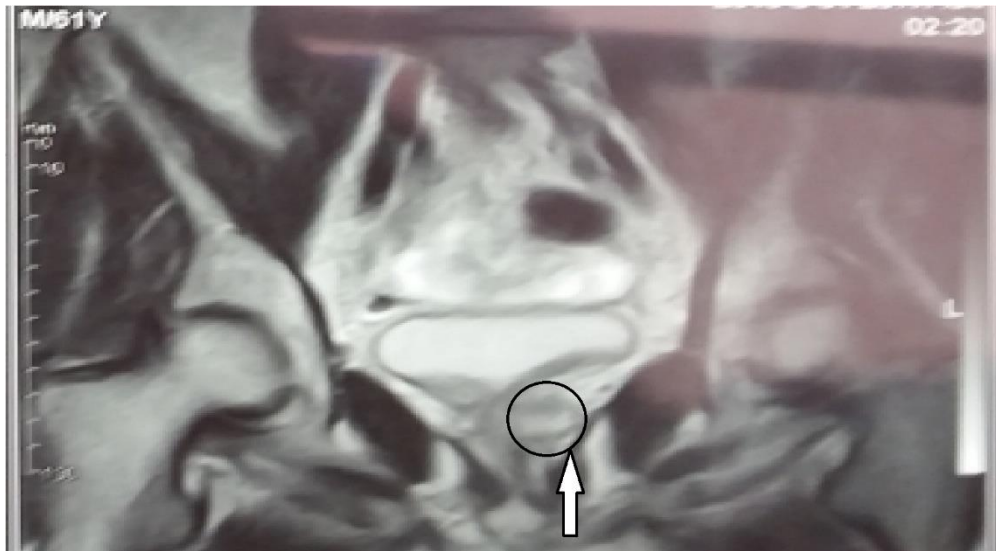


Рисунок 11 - МР томограмма органов малого таза. Т2 взвешенное изображение без в/в усиления.

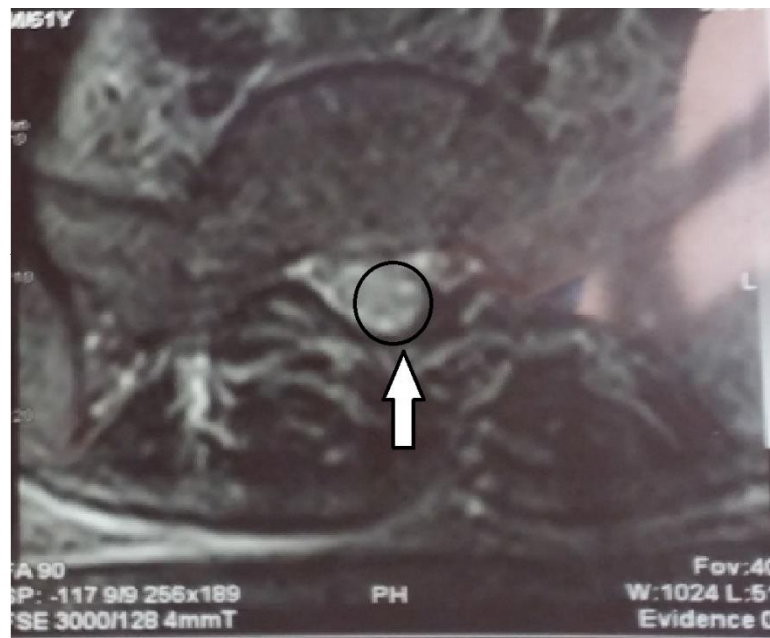


Рисунок 12 - МР томограмма органов малого таза. Диффузно-взвешенное изображение с в/в усилением.

Гистологическое заключение: в столбиках 1,3,4 на фоне атрофических изменений определяются фокусы роста ацинарной аденокарциномы, сумма Глисона 6. Аденокарцинома выявлена из подозрительных на рак участков выделенных при ГС. В остальных столбиках рецидива не выявлено.

Клиническое наблюдение №3

Пациент Ч., 65 года, наблюдался в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2013г.

Диагноз: аденокарцинома простаты pT2cNoMo Глисон 6. Радикальная простатэктомия, тазовая лимфаденэктомия от 21.01.2013г.

Жалобы при поступлении: отсутствуют.

Из анамнеза: в ноябре 2012г. выявлено повышение уровня ПСА до 30 нг/мл. Выполнена биопсия простаты. Гистологическое заключение: аденокарцинома 2 степени дифференцировки, сумма баллов по Глисону 6+3(6), без перинеуральной, с периваскулярной инвазией. На первом этапе проведен курс гормональной терапии по схеме МАБ(золадекс+касодекс). 21.01.2013г. в клинике урологии выполнена радикальная позадилоная простатэктомия, тазовая лимфаденэктомия. Гистологическое заключение: аденокарцинома 2 ст. дифференцировки по Глисону 6 баллов, с периваскулярной без перинеуральной инвазии. Лимфоузлы интактны. В 2014г. ПСА крови 1,46 нг/мл.

По данным ПЭТКТ с ¹⁸F - фторхолином: получены данные о наличии активной опухолевой ткани в указанном отделе ложа предстательной железы справа и одиночном лимфоузле между наружным и внутренними подвздошными сосудами справа.

Консультирован в ЛДО клиники, госпитализирован для проведения биопсии пузырно-уретрального анастомоза.

Объективно: поясничная область не изменена. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Надлобковая область при пальпации безболезненна. Мочевой пузырь пальпаторно и перкуторно не определяется. Мочеиспускание безболезненное, не затруднено. Моча визуально не изменена.

PER RECTUM: область ануса не изменена. Сфинктер прямой кишки тоничен, ампула свободна, стенка кишки подвижна, простата не определяется. Параректальная клетчатка не изменена.

Лабораторные показатели без существенных отклонений от нормы.

При ультразвуковом исследовании: правая почка нормальных размеров и формы, с четкими ровными контурами, паренхима однородная, толщиной до 2.0 см. Дилатации чашечно-лоханочной системы не выявлено. Гиперэхогенные структуры не определяются. Подвижность почки в пределах нормы. Левая почка нормальных размеров и формы, с четкими ровными контурами, паренхима однородная, толщиной до 2.0 см. Дилатации чашечно-лоханочной системы не выявлено. Гиперэхогенные структуры не определяются. Подвижность нормальная. ТРУЗИ: позади от пузырно-уретрального анастомоза лоцируется изоэхогенное образование овальной формы размером до 1 см. При ЦДК отмечается умеренный кровоток в выше описанном образовании. Остаточной мочи нет.

При ГС в области ПУА определяется подозрительные на рак участки объемом до 0,3см³ при объеме подозрительной ткани до 18,4см³. Расположенные подозрительные участки определяются позади от ПУА (Рис №17,18).

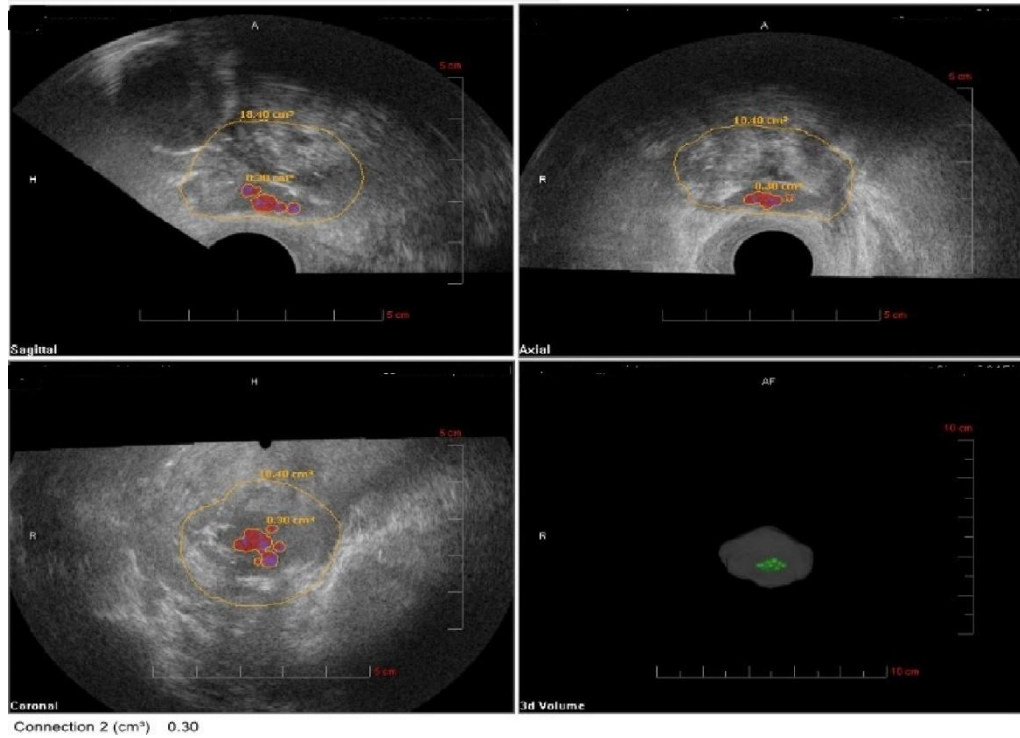


Рисунок 17 -Трансректальная эхогистограмма.

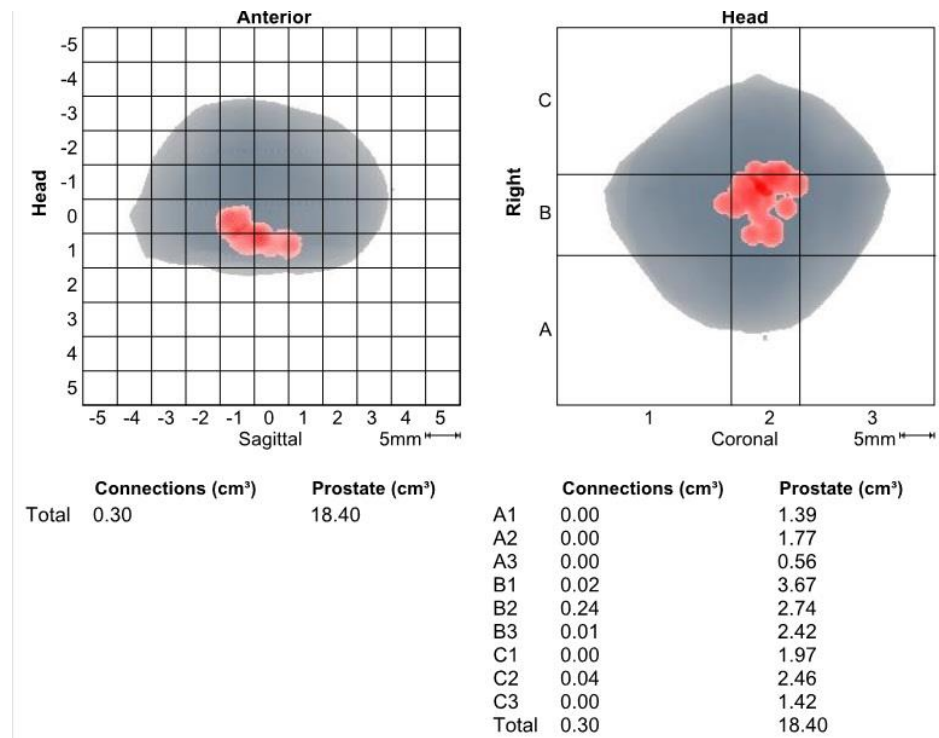


Рисунок 18 - Гистокарта пациента Ч. при биопсии простаты. Отмечены красным подозрительные на рак участки.

При МРТ с в/в усилением: при проведении динамического исследования с контрастным усилением отмечается раннее и активное кольцевидное накопление препарата по периферии ПУА (больше сзади) толщиной до 2мм. Заключение: картина соответствует зоне гиперваскуляризации (вероятно рецидив) в области ПУА. Нерезко выраженная подвздошно-обтураторная лимфаденопатия справа (рис.№ 15,16).

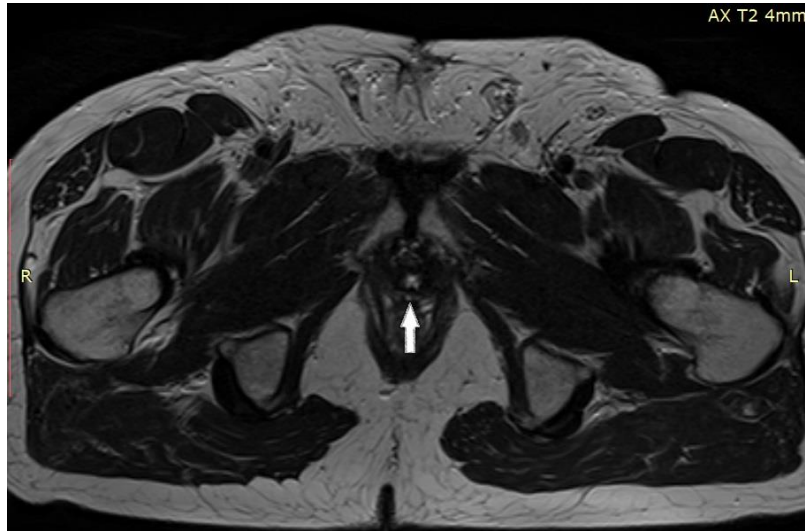


Рисунок 15 - МР томограмма органов малого таза. T2 взвешенное изображение без в/в усиления.

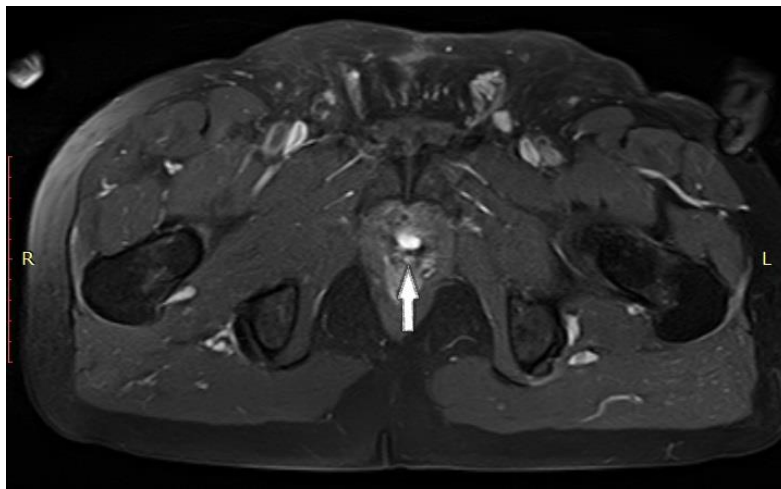


Рисунок 16 - МР томограмма органов малого таза. Диффузно-взвешенное изображение с в/в усилением.

Гистологическое заключение: в столбиках 1,2 определяется рост аденокарциномы, сумма Глисона 6. Аденокарцинома выявлена из подозрительных на рак участков выделенных при ГС. В остальных столбиках рецидива не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

125 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака простаты были включены в исследование. Средний возраст больных составил 64 г. (53-75).

Статистически значимых различий между возрастом пациентов и вероятностью рецидива рака простаты после РПЭ в зависимости от наличия или отсутствия ткани при гистосканировании выявлено не было ($p=0,7$).

Основная группа 65(52%) пациентов имели биохимический рецидив и признаки местного рецидива по данным ПРИ, ТРУЗИ или МРТ с в/в усилением. 60(48%) больных перенесли простатэктомию по поводу рака и признаков рецидива не имели, составляя контрольную группу.

Распределение пациентов по стадиям согласно послеоперационному гистологическому исследованию являлось неоднородным: стадия pT2a – 10(15,4%), pT2b – 9(13,8%), T2c – 22(33,8%), pT3a – 12(18,5%), pT3b – 12(18,5%).

У пациентов основной группы, которых определялась ткань при гистосканировании, исходный, до операции уровень ПСА составил 13,8 (4,1-70) нг/мл.

Средний уровень ПСА у пациентов при контрольном исследовании через 3 месяца после радикальной простатэктомии составил 1,3 (0,23-14,0) нг/мл.

Возраст пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после РПЭ имел отрицательную корреляцию с объемом подозрительной ткани, выявленной при гистосканировании ($y = 3,0429 + -0,03155 x$, $p=0,209$).

Среди 56 пациентов основной группы с наличием подозрительной ткани по данным гистосканирования у 5(7,7%) определялись подозрительные участки по данным пальцевого ректального исследования.

59(90,8%) пациентов основной группы при ТРУЗИ имели подозрительные на местный рецидив рака изменения различные по своим ультразвуковым характеристикам, но определяющимся как подозрительная ткань в области ПУА.

Всем пациентам была выполнена МРТ органов таза с контрастированием. У 47(72,3%) патологические локализовались в области анастомоза. У 3(4,6%) локализовались в области анастомоза и регионарных лимфатических узлах. 5(7,7%) имели патологические участки в зоне анастомоза и шейке мочевого пузыря. У 4(6,2%) изменения локализовались только в области шейки мочевого пузыря. 6(9,2%) пациентов патологических изменений при МРТ не имели.

Результатом обследования пациентов с подозрением на рецидив было гистологическое исследование подозрительной ткани. У 65 пациентов была выполнена биопсия зоны ПУА. В 55(85%) случаях диагноз был подтвержден.

По данным литературы морфологическая верификация местного рецидива при обычной трансректальной биопсии под контролем УЗИ составляет от 41 до 52% [82, 83,120] и почти в половине случаев требует повторной биопсии области ПУА.

Средний срок биопсии после РПЭ у пациентов, с подозрением на местный рецидив рака составил 38 месяцев.

Мы сравнили время подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ в зависимости от стадии, степени дифференцировки опухоли и уровня ПСА до операции.

Медиана рецидива РПЖ после РПЭ у пациентов различалась постадийно: Т2а составила 20,7 мес, Т2в – 23,3 мес, Т2с – 14,1 мес, Т3а – 13,7 мес, Т3в – 12,7 мес.

Время подтверждения рецидива рака предстательной железы после РПЭ статистически не зависело от стадии опухолевого процесса, установленного до операции не выявлено ($p=0,94$).

Медиана рецидива у пациентов с РПЖ и исходным числом Глисона 6 – 50,2 мес, Глисон 7 – 21 мес, Глисон 8 – 17 мес, Глисон 9 – 11 мес.

Срок подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ имел статистически значимые различия в зависимости от числа Глисона, определенного до операции ($p=0,085$).

Больные, с дооперационным(до простатэктомии) уровнем ПСА менее 10 нг/мл, медиана подтверждения рецидива опухоли составила 17,5 мес., от 10 до 20 нг/мл – 23,3 мес., более 20 и более – 13,3 мес.

Между временем подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ не выявлено статистически значимых различий с исходным уровнем ПСА ($p=0,63$).

В связи с этим, исходные параметры, которые приняты в качестве прогностических, не имели значимых различий относительно времени подтверждения рецидива.

По данным гистосканирования подозрительная на рак ткань локализовалась у 52(81,6%) пациентов в области анастомоза, у 5(7,9%) в зоне анастомоза и шейке мочевого пузыря, у 8(10,5%) только в шейке мочевого пузыря.

Показатели МРТ и ГС имели статистически значимое соответствие локализации подозрительных участков ($p=0,001$).

Объем подозрительной на рак ткани в области анастомоза по данным гистосканирования составил 0,5(0,04-7,5) см.куб., в зоне анастомоза и шейки мочевого пузыря 0,7(0,62-1,5) см.куб., в области шейки мочевого пузыря – 0,5(0,4-0,75) см.куб.

Статистически значимых различий показателей объема подозрительной ткани в зависимости от места локализации не выявлено ($p=0,41$).

Объем исследуемой ткани, которую удалось определить при гистосканировании и при ТРУЗИ, ($n=65$) составил 6,6 (0,53-42,9 см. куб.).

При этом медиана объема подозрительной на рак ткани, выявленной по данным гистосканирования, составила 0,93 (0,04-7,5) см. куб.

Средний объем подозрительной на рак при гистоканировании ткани, обнаруженной у пациентов с подозрением на локальный рецидив рака простаты, составил 1,14 см. куб.(n=65).

Объем исследованной ткани и объем подозрительной ткани по данным гистосканирования у пациентов с рецидивом рака простаты после РПЭ имел положительно значимую корреляцию ($y = 0,6558 + 0,1269x$, $p < 0,0001$).

Повышение уровня ПСА вызывало достоверное увеличение объема обнаруженной по данным ТРУЗИ подозрительной ткани. Сопоставление уровня ПСА у пациентов с подозрением на локальный рецидив рака простаты после РПЭ с объемом исследованной ткани при гистоканировании выявило положительно значимую корреляцию ($y = 2,2283 + 0,02959 x$, $p < 0,001$).

Объем исследованной ткани, в связи с наличием подозрительных участков по данным ТРУЗИ, требующих выделения большей зоны охвата, при гистоканировании у пациентов с биохимическим рецидивом и подозрением на местный рецидив рака простаты был значимо больше по сравнению с пациентами контрольной группы ($p = 0,021$).

Объем подозрительной на рак ткани, обнаруженной при гистосканировании у пациентов с биохимическим рецидивом и подозрением на местный рецидив рака простаты был статистически значимо большим по сравнению с пациентами контрольной группы, не имеющих биохимического рецидива и признаков местного рецидива рака ($p = 0,023$).

Объем исследованной ткани при помощи гистосканирования не имел значимых различий у пациентов с наличием или отсутствием изменений в области ПУА при МРТ ($p = 0,21$).

Объем подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования в основной группе (с подозрением на рецидив рака простаты) был значимо больше по сравнению с пациентами контрольной группы (без рецидива рака простаты) ($p=0,001$).

При сравнении уровня ПСА и объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования у пациентов основной группы выявлена положительная значимая корреляция ($y = 2,1800 + 0,1409 x$, $p<0,0001$), у пациентов контрольной группы также выявлена положительная значимая корреляция ($y = 0,09289 + 0,1213 x$, $p=0,0042$).

Объем исследованной при гистосканировании ткани у пациентов основной и контрольной групп был значимо больше при наличии изменений при ТРУЗИ, по сравнению с пациентами с отсутствием изменений при ТРУЗИ ($p=0,023$).

При сопоставлении объема исследованной ткани при гистосканировании и объема подозрительной ткани, выявленном при этом исследовании отмечена положительная значимая корреляция в основной группе ($y = 0,7964 + 4,0777 x$, $p=0,0007$) и в контрольной группе ($y = 0,6708 + 1,7741 x$, $p<0,001$).

При сравнении ПСА и объема исследованной ткани при гистосканировании в основной группе выявлена положительная значимая корреляция ($y = 2,2283 + 0,02959x$, $p <0,0001$) и в контрольной группе ($y = 0,1074 + 0,01552 x$, $p=0,0015$).

Можно предположить, что источником ПСА была ткань, обнаруженная при гистосканировании. Повышение ПСА связано с появлением объема ткани, достаточного для определения его при помощи гистосканирования.

Таким образом, объем подозрительных участков, обнаруженных при гистосканировании может быть оценен как один из клинических признаков у больных с биохимическим рецидивом рака после РПЭ.

Объем подозрительной на рак ткани, выявленной по данным гистосканирования, у пациентов в группах с отсутствием или наличием изменений на МРТ не имел значимых различий ($p=0,29$).

У пациентов контрольной группы объем исследованной ткани по данным гистосканирования был больше при наличии изменений по данным ТРУЗИ. У пациентов основной группы так же объем исследованной ткани был больше при наличии изменений при ТРУЗИ. При этом у пациентов основной группы (с подозрением на рецидив рака простаты) статистически объем исследованной ткани был больше.

При сравнении объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования и результатов гистологического исследования у пациентов с подозрением на рецидив рака простаты выявлено, что чувствительность и специфичность гистосканирования составила 84,6% и 68,3% соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность и специфичность гистосканирования в диагностике местного рецидива рака предстательной железы у больных после радикальной простатэктомии составили 84,6% и 68,3% соответственно.
2. Чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии с внутривенным усилением в диагностике местного рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии составило 95% и 82%; пальцевого ректального исследования 58,3% и 17%; трансректального ультразвукового исследования с цифровым доплеровским картированием 59,3% и 17% соответственно.
3. Гистосканирование является высоко информативным методом комплексной диагностики местного рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии.
4. Минимальный диагностически значимый объем подозрительной на рак ткани, выявленный при гистосканировании равен 0,2см³.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу рака простаты, с целью выявления местного рецидива рака показано выполнять гистосканирование области пузырно-уретрального анастомоза совместно с трансректальным ультразвуковым исследованием.
2. При выполнении гистосканирования зоны пузырно-уретрального анастомоза необходимо включать в зону сканирования шейку мочевого пузыря.
3. Проводить трансректальную биопсию зоны пузырно-уретрального анастомоза под гистосканинг навигацией.
4. Диагностически значимым объемом подозрительной на рак ткани следует считать более 0,2см³.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

ПУА - пузырноуретральный анастомоз

ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия предстательной железы

КТ - компьютерная томография

ЛУ - лимфатические узлы

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПЖ - предстательная железа

ПСА - простатический специфический антиген

ПРИ - пальцевое ректальное исследование

РПЖ - рак предстательной железы

РПЭ - радикальная простатэктомия

ТРУЗИ - трансректальное ультразвуковое исследование

ТЛАЭ - тазовая лимфаденэктомия

УЗИ - ультразвуковое исследование

Мп МРТ - мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

ГС - гистосканирование

ЛТ - лучевая терапия

ДВИ - диффузно взвешенное изображение

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. В.И. Чиисов, И.Г. Русаков. Статья «Заболеваемость раком предстательной железы». Журнал «Экспериментальная и клиническая урология №2-3 2011г.»
2. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Ньюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. М., 2014. 44 с.
3. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Обухов А.А., «Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью гистосканирования» 2013г.
4. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Емельянова Е.Ю. Новые возможности методики гистосканирования с таргетной биопсией в диагностике рака предстательной железы. Лучевая диагностика, лучевая терапия. Москва, 2017г. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ.
5. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ганжа Т.М., «Диагностика рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования у пациентов после абляции высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком» 2014г.
6. Каприн А.Д.; Матвеев В.Б. 2010.
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д. и др. Компьютер-ассистированная ультрасонография Histoscanning в диагностике рака предстательной железы: первый опыт в России. Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. - №1. – С.62-65.
8. Зубарев А.В., Федорова А.А., Емельянова Е.Ю. и соавт. Первый опыт применения технологии гистосканирования в комплексе с соноэластографией в

диагностике рака предстательной железы. Вестник Российской Ассоциации Радиологов – 2011.-№4.-С.46.

9. Зубарев А.В., Федорова А.А. Гистосканирование – новый взгляд на диагностику рака предстательной железы. Поликлиника.-2014.-№3.-С.40-41.

10. Петровский Н.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. Локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Урология. 2017. № 4. С. 85-90.

11. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Петровский Н.В., Чиненов Д.В., Еникеев Д.В., Крупинов Г.Е., Пузаков К.Б., Кошкарёв А.В., Ганжа Т.М., Джалаев З.К., Исмаилов М.Т.О. Эволюция биопсии предстательной железы в 21 веке. Вопросы урологии и андрологии. 2017. Т. 5. № 3. С. 20-27.

12. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Лернер Ю.В., Семендяев Р.И., Лумпов И.С., Митькова М.Д., Митьков В.В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы (ретроспективное исследование). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016. № 4. С. 10-17.

13. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Воробьев А.А., Лумпов И.С., Семендяев Р.И. Диагностика рака предстательной железы с помощью оценки жесткости различных типов ткани с использованием ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной. Урология. 2016. № 3. С. 56-61.

14. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Еникеев Д.В., Чинёнов Д.В., Крупинов Г.Е., Чернов Я.Н., Тивтикян А.С. Необратимая электропорация рака предстательной железы (nanoknife). Урология. 2016. № 6. С. 153-157.

15. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Аркадьев А.М., Семендяев Р.И., Воробьев А.А., Лумпов И.С. Диагностика рака предстательной железы с использованием гистосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной. Онкоурология. 2016. Т. 12. № 2. С. 74-79.

16. Воробьев А.А., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Лумпов И.С., Семендяев Р.И. Первый опыт диагностики локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11. № 3 (63). С. 53-55.
17. Глыбочко П.В., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Воробьев А.А. Применение гистосканирования в ранней диагностике рака предстательной железы. Вопросы урологии и андрологии. 2016. Т. 4. № 2. С. 5-10.
18. Воробьев А.А., Новичков Н.Д., Крупинов Г.Е., Амосов А.В., Ганжа Т.М., Лернер Ю.В., Лумпов И.С., Семендяев Р.И. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 4S. С. 39-40.
19. Лумпов И.С., Лернер Ю.В., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. Применение фокального высокоинтенсивного фокусированного ультразвука в лечении больных раком предстательной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 5S. С. 102b.
20. Лумпов И.С., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Безруков Е.А., Обухов А.А., Воробьев А.А. Фокальное лечение больных раком предстательной железы фокусированным высокоинтенсивным ультразвуком (hifu). Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10. № 3. С. 157-159.
21. Морозов А.О., Безруков Е.А., Крупинов Г.Е. Роль радикальной простатэктомии в лечении пациентов раком простаты высокого и очень высокого риска. Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10. № 3. С. 170-173.
22. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Рапопорт Л.М., Амосов А.В., Безруков Е.А., Новичков Н.Д., Лачинов Э.Л., Ганжа Т.М., Обухов А.А., Лернер

- Ю.В. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука у пациентов после радикальной простатэктомии. Урология. 2014. № 5. С. 72-76.
23. Йонг И.Я., Бреусма А.Й., Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А. Эффективность 11С-холин позитронно-эмиссионной томографии в диагностике рецидива рака предстательной железы после радиотерапии. Нефрология. 2010. Том 14. №2 С.60-66.
24. Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359;
25. Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*, 2015. 137:1749;
26. Rider, J.R., et al. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol*, 2013. 63: 88.
27. Moul, J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*, 2000. 163: 1632.
28. Amling, C.L., et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol*, 2001. 165: 1146.
29. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate; Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? *J Urol*, 2016. 195: 1754.
30. EAU guidelines on prostate cancer. 2017г.
31. Catalona W.J., Smith D.S., et al. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity prostate cancer screening. *JAMA*. - 1995. - Vol. 274.

32. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281:1591.
33. Cimitan M., Bortolus R., et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eu*. 2006 г.
34. Boorjian, S.A., et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol*, 2011. 59: 893.
35. Aus, G., et al. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer-a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol*, 2003. 43: 627.
36. Ferlay J; Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
37. Ries L.A.G., Melbert D., et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009*. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2012.
38. Madersbacher, S., et al. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol*, 2003. 17: 667;
39. Mouraviev, V., et al. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. *Nat Rev Urol*, 2009. 6: 205;
40. Cooperberg, M.R., et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol*, 2007. 178: S14;
41. Polascik, T.J., et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate-specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy. *Prostate*, 2008. 68: 1380.

42. M. R. Cooperberg, J. M. Broering, et al. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 7, pp. 1117–1123, 2010.
43. A. Bill-Axelsson, L. Holmberg, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 100, no. 16, pp. 1144–1154, 2008.
44. Antonarakis, E.S., et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int*, 2012. 109: 32.
45. Brockman, J.A., et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 2015. 67: 1160.
46. D'Amico, A.V., et al. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol*, 2004. 172: S42;
47. Freedland, S.J., et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy; *Jama*, 2005. 294: 433.
48. Naito S (2005) Evaluation and management of prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 35:365–374.
49. Pound CR, Partin AW, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281:1591–1597.
50. Scattoni V, Montorsi F, et al. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 93:680–688.
51. Pound CR, Partin AW, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999 May;281(17):1591–7.

52. R. Svatek, P. I. Karakiewicz, et al. Pre-treatment nomogram for disease-specific survival of patients with chemotherapy-naive androgen independent prostate cancer. *European Urology*, vol. 49, no. 4, pp. 666–674, 2006.
53. S. G. Roberts, M. L. et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 76, no. 6, pp. 576–581, 2001.
54. Öbek C, Neulander E, et al. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999 Sep;162(3 Pt 1):762–4.
55. Ragavan N, Sangar VK, et al. Blades RA Is DRE essential for the follow up of prostate cancer patients? A prospective audit of 194 patients. *BMC Urology* 2005, 5:1.
56. Pound CR¹, Christens-Barry OW, et al. Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1337-40.
57. Leventis A.K., Shariat S.F., et al. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology*. 2001. Vol. 219, N 2. P. 432-439. 2001.
58. A. Sciarra, V. Panebianco, et al. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *European Urology*, vol. 54, no. 3, pp. 589–600, 2008.
59. A. Alfarone, V. Panebianco, et al. Comparative analysis of multiparametric magnetic resonance and PET-CT in the management of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 84, no. 1, pp. 109–121, 2012.

60. Oyen RH, van Poppel HP, et al. Lymph node staging of localised prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* 1994;190: 315–322.
61. Beresford, M.J., et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22: 46.
62. Kane CJ, Amling CL, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607–611; Johnstone PA, Tarman GJ, Riffenburgh R, Rohde DC, Puckett ML, Kane CJ. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3(4):108–112.
63. Johnstone PA, Tarman GJ, et al. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3(4):108–112.
64. Kramer S, Gorich J, et al. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997; 70:995–999.
65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4564861>.
66. S. Tamsela, R. Killia , et al. *Clinical Radiology*; The potential value of power Doppler ultrasound imaging compared with grey-scale ultrasound findings in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy; (2006) 61, 325–330.
67. Wasserman NF, Kapoor DA, et al. Transrectal US in evaluation of patients after radical prostatectomy. Part I. Normal postoperative anatomy. *Radiology* 185:361–366.
68. Wasserman NF, Kapoor DA, et al. Transrectal US in evaluation of patients after radical prostatectomy. Part II. Transrectal US and biopsy findings in the presence of residual and early recurrent prostatic cancer. *Radiology* 185:367–372.

69. Leventis AK, Shariat SF, et al. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 219:432–439.
70. Sella T, Schwartz LH, et al. Retained seminal vesicles after radical prostatectomy: frequency, MRI characteristics, and clinical relevance. *AJR Am J Roentgenol* 186:539–546.
71. Sudakoff GS, Smith R, et al. Color Doppler imaging and transrectal sonography of the prostatic fossa after radical prostatectomy: early experience. *AJR Am J Roentgenol* 167:883–888.
72. Tamsel S, Killi R, et al. The potential value of power Doppler ultrasound imaging compared with grey-scale ultrasound findings in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *Clin Radiol* 61:325–330 discussion 323–324.
73. Drudi FM, Giovagnorio F, et al. Transrectal colour Doppler contrast sonography in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy--comparison with MRI. *Ultraschall Med.* 2006 Apr;27(2):146-51.
74. Li Q, Xiang F, Lin X, et al. The Role of Imaging in Prostate Cancer Care. Pathway: Novel Approaches to Urologic Management Challenges Along 10 Imaging Touch Points? *Urology.* 2018 Sep;119:23-31.
75. de Castro Abreu AL, Ashrafi AN, et al. Contrast-Enhanced Transrectal Ultrasound for Follow-up After Focal HIFU Ablation for Prostate Cancer. *Send to J Ultrasound Med.* 2018 Aug 16.
76. Kuru TH, Fütterer JJ, et al. Transrectal Ultrasound (US), Contrast-enhanced US, Real-time Elastography, HistoScanning, Magnetic Resonance Imaging (MRI), and MRI-US Fusion Biopsy in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol Focus.* 2015 Sep;1(2):117-126.
77. Hamann M, Junemann K. How to make TRUS better: HistoScanning-guided biopsies for identification of cancer within the prostate, in focal therapy of prostate

cancer: an emerging strategy for minimally invasive, staged treatment. 2015, Springer International Publishing; Switzerland. p. 51–58.

78. Evangelista L, Zattoni F, et al. Choline PET or PET/CT and Biochemical Relapse of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Nucl Med*. 2013 May;38(5):305-14.

79. Kapoor D.A., Wasserman N.F., et al. Value of transrectal ultrasound in identifying local disease after radical prostatectomy. *Urology*. 1993. Vol. 41, N 6. P. 594-597. 1993 г.

80. De Coninck V, Braeckman J, et al. Prostate HistoScanning: a screening tool for prostate cancer? *Int J Urol*. 2013;20(12):1184–90.

81. Braeckman J, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU Int*. 2008;101(3):293–8.

82. De Luca S, Randone DF. Role of the vesico-urethral anastomosis biopsy in the diagnosis of local recurrence following radical prostatectomy. Our experience. *Urologia*. 2009 Apr-Jun;76(2):69-72.

83. Angelos K. Leventis, MD, et al. Local Recurrence after Radical Prostatectomy: Correlation of US Features with Prostatic Fossa Biopsy Findings¹; MD Index terms: Genitourinary system, US, 844.1298, 844.12985, 844.12989 Prostate, biopsy, 844.1261 Prostate neoplasms, US, 844.32 Ultrasound (US), guidance, 844.12985, 844.12989 *Radiology* 2001; 219:432–439.

84. Leventis A.K., Shariat S.F., et al. Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology*. 2001. Vol. 219, N 2. P. 432-439. 2001 г.

85. Oefelein MG., Smith N., et al. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies.

//Department of Urology, Northwestern University School of Med Chicago, Illinois, USA. J Urol 1995 Dec;154(6):2128-31. 1995 г.

86. Heinisch M., Dirisamer A., et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-flourocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/mL? Mol Imaging Biol. — 2006. — Vol. 8. — № 1. — P. 43–48.

87. Patel A., Dorey F, et al. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. Source: J Urol 1997 Oct;158(4):1441-5. 1997 г.

88. Kotzerke J, Volkmer BG, et al. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2002 Oct;29(10):1380–4.

89. Evangelista L, Zattoni F, et al. Choline PET or PET/CT and Biochemical Relapse of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Nucl Med. 2013 May;38(5):305-14.

90. Heinisch M., Dirisamer A., et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-flourocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/mL? Mol Imaging Biol. — 2006. — Vol. 8. — № 1. — P. 43–48.

91. Martorana G, Schiavina R, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. J Urol 135 2006 Sep;176(3):954–60; discussion 960.

92. Rybalov M, Breeuwsma AJ, et al. [11C] choline PET for the intraprostatic tumor characterization and localization in recurrent prostate cancer after EBRT. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Apr;56(2):202-8. Epub 2012 Mar 9.

93. Rinnab L, Mottaghy FM, et al. [11C] Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol. Int.* 2008;81(2):191–7.
94. Krause BJ, Souvatzoglou M, et al. The detection rate of [11C] Choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 Jan;35(1):18–23.
95. Cimitan M., Bortolus R., et al. [18F] fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eu.* 2006 г.
96. Pelosi E., Arena V., et al. 228. Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer. *Radiol. Med.* 2008. Vol. 113. 2008 г.
97. Oyama N., Akino H., et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer. 18F-choline and/or 11Cacetate positron emission tomograp. *J. Nucl. Med.* 2002. Vol. 43, N 2. P. 181-186. 29. 2002 г.
98. Braeckman J., Autier P., et al. Evaluation of HistoScanning™ for the detection, location and volume estimation of prostate cancer: Results of the open phase of the PHS-02 study.
99. Epplen R., T. van Erps, et al. Detection of prostate cancer with HistoScanning. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 7; abstr 55).
100. Braeckman J., Autier P., et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU International.* – 2008.-101(3). - P.294-298.
93. Shimko M., Knoedler J., et al. Correlation of 3-dimensional ultrasound computer-aided interpretation with dynamic contrast enhanced pelvic MRI in the detection of

post radical prostatectomy local recurrence of prostate cancer. *The Journal of urology* 1 April 2010, volume 183 issue 4 p.783.

94. Asimakopoulos A.D. Miano R, et al. HIFU as salvage first - line treatments for palpable, TRUS - evidenced, biopsy-proven locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: pilot study. *Urol. Oncol.* - 2012 г. - Sep;30(5):577-83.

95. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*: Mar;37(5):1035-41., 1997.

96. Ansari J. Hussain S. A., et. al. Docetaxel re-treatment for metastatic hormone refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* - 2008 г.

97. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer - a review. *EUR Urol.* - 2006 г. - Nov 50(5)927-34.

98. Azzouz H. HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer. *EAU-EBU Update Series* 4 (2006). - 2006 г. - 62-70.

99. Blana A. Rogenhofer S., et al. Eight years experience with hogh-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology.* - 2008 г.

100. Blana A. Walter B., et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: five-year experience. *Urology.* - 2004 г. - Feb; 63(2): - 297-300.

101. Bott S.R.J. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* — 2004. — Vol. 7. — № 3.1. P. 211-216.

102. Ergun D. L. The technology behind Prostate Histoscanning TT: a complete ultrasound solution for patients at risk of prostate cancer. *Advanced Medical Diagnostics (AMD).* -2014. – P. 1-5.

103. Braeckman J., Gautier P., et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU International.* -2008. -Vol. 102. - Issue 11 (May). -P. 1560-1565.

104. Wilkinson L.S., Coleman C., et al. Breast HistoScanning – The development of a novel technique to improve tissue characterization during breast ultrasound. Published and presented at the annual meeting of the Royal College of Radiologists Breast Group (RCRBG), Brighton (GB). 2010. – Session 1 «Controversies in breast screening». –A. 91. – P.46.
105. Kumaar S., Ahmed H.U., et al. Potential role of Prostate HistoScanning in focal therapy. Published and presented at the international symposium on focal therapy and Imaging in prostate and kidney cancer (FTIPKc), Amsterdam-Noordwijk (NL). - 2009. –P. 47.
106. Castellucci P Fuccio C, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11CCholine PET / CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical-prostatectomy. J Nucl Med. - 2009 г. - Sep;50(9):1394-400.
107. Cher ML Bianco FJ Jr, et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate antigen specific elevations after radical prostatectomy. J Urol - Oct;160(4):1387-91.
108. Cirillo S Petracchini M, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. Eur Radiol . - 2009 г.. - Mar;19:761-9.
109. Connolly JA Shinohara K. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. Urology. - 1996 г. - Feb;47(2):225-31.
110. Fowler JE, Jr Brooks J. Variable histology of anastomotic biopsies detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. J Urol. - 1995 г. - Mar; 153:1011-4.
111. Forman JD Meetze K, et al. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. J Urol. - 1997 г. :1436-9. Foster LS.

112. Gomez P Manoharan M, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* . - 2004 г. - Aug;94(3):299-302.
113. Haggman M.J., et al. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol*. — 1997. — Vol. 158. — № 1. — P. 12-22.
114. Heidenreich A. Bolla M., et al. Рак предстательной железы. Рекомендации EAU: POOY, 2010.
115. Hinkle GH Burgers JK, et al. Multicentre radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma/ *Cancer*. - 1998 г. - Aug;83(4):739-47.
116. Pucar D Shukla-Dave A, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy. *Radiology*. - 2005 г. - Aug; 236:545-53.
117. Sala E Eberhardt SC, et al. Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology*. - 2006 г. - Jan; 238:176-83.
118. Saleem M.D., Sanders H., et al. Factors predicting cancer detection in biopsy of the prostatic fossa after radical prostatectomy. *Urology*. 1998. Vol. 51, N 2. P. 283-286. 1998 г.
119. Carroll P. et al. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol*. - 2001 г:9-16.
120. Scattoni V., Roscigno M. et al. Biopsy of the vesico-urethral anastomosis after radical prostatectomy: when and how. *Eur. Urol*. 2002. Vol. 38, Suppl. 1. P. 89- 95. 2002 г.
121. Zacho HD, Nielsen JB, et al. 68Ga-PSMA PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Prospective, 2-Center Study. *Clin Nucl Med*. 2018 Aug;43(8):579-585.