

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**КОБІЛЬНИК ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ**

УДК: 616.65-006-073.756.8-079.4

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній  
діагностиці раку передміхурової залози**

222 – медицина

22 – охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Кобільник Ю.С.

**Науковий керівник:** Мицик Юліан Олегович, професор, доктор медичних наук,  
професор кафедри урології ФПДО Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького МОЗ України

Львів – 2023

## АНОТАЦІЯ

**Кобільник Ю.С. Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

Дисертація присвячена проблемам застосування мультипараметричної МРТ (мпМРТ) та біпараметричної МРТ (бпМРТ) та променевиx маркерів на їх основі для виявлення і диференційної діагностики раку передміхурової залози (РПЗ).

Для вирішення вказаних проблем визначена мета дослідження – підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із раком передміхурової залози шляхом використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ та їх променевиx маркерів.

Дослідження виконане на основі комплексного клінічного, лабораторно-інструментального обстеження, ретроспективного та проспективного аналізу зображень МРТ та гістологічних даних 210 хворих із патологією передміхурової залози, які перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні у відділенні урології комунального некомерційного підприємства львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня» (КНП ЛОР «ЛОКЛ») та/або проходили обстеження на базі Медичних центрів «Євроклінік» (м. Львів, м. Івано-Франківськ, м. Ужгород) за період з 2017 по 2022 роки. З них – 178 чоловіків із підозрою на РПЗ, які не приймали до включення в дослідження інгібітори 5-альфа редуктази, серед яких в результаті аналізу гістологічних заключень за даними пункційної біопсії простати було виявлено наступний розподіл діагнозів: РПЗ виявлено у 102 (57,3%) пацієнтів (середній вік -  $0,83 \pm 5,96$  р.), доброякісну гіперплазію простати (ДГПЗ) – у 70 (39,3%) пацієнтів (середній вік -  $0,71 \pm 6,25$  р.) та хронічний простатит (ХП) – у 6 (3,4%) хворих

(середній вік -  $62,0 \pm 8,49$  р.). Крім цього, в дослідження увійшло 20 пацієнтів із гістологічно верифікованим РПЗ (середній вік -  $61,11 \pm 4,78$  р.) та 12 пацієнтів із ДГПЗ (середній вік -  $59,97 \pm 7,45$  р.), які до включення у дослідження проходили лікування препаратом групи 5-ARI – фінастеридом. У якості групи нормального контролю було використано МРТ-дані 15 здорових волонтерів (середній вік -  $33,24 \pm 2,75$  р.). В залежності від клінічної Т-стадії 122 випадки на РПЗ розподілялись наступним чином: T1c – 5 (4,1%) хворих, T2a – 42 (34,4%) хворих, T2b – 34 (27,9%) хворих, T2c – 22 (18,0%) хворих, T3a – 9 (7,4%) хворих, T3b – 10 (8,2%) хворих. Клінічні ознаки метастатично уражених лімфовузлів тазу (cN1) спостерігались у 16 (13,1%) хворих. Клінічні ознаки метастатичного ураження кісток тазу (cM1) визначались у 12 (9,8%) хворих.

З метою вивчення ефективності мультипараметричної та біпараметричної МРТ у виявленні раку передміхурової залози усіх хворих (основна група) було розділено на 5 підгруп у відповідності до балу отриманого за системою PI-RADS на основі даних мпМРТ. Окрім цього, було здійснено альтернативний розподіл тих же пацієнтів (група порівняння) на підгрупи у відповідності до балу PI-RADS, проте, на основі оцінки зображень скороченого протоколу бпМРТ.

Для обстеження хворих використовували лабораторні методи дослідження, а також інструментальні: ультразвукове трансректальне дослідження, магнітно-резонансну томографію з внутрішньовенним контрастним підсиленням органів малого тазу (потужність магнітного поля – 1,5 Т), КТ чи рентгенографію грудної клітки, пункційну трансректальну біопсію під УЗД-контролем. Для оцінки МРТ-зображень згідно системи PI-RADS, застосовували класифікацію версії 2.1. На основі дифузійно-зважених зображень (ДЗЗ) МРТ генерувались карти, з яких обчислювався їх кількісний параметр – вимірюваний коефіцієнт дифузії (ВКД), який використовувався в якості міри дифузії здорових та уражених тканин.

В результаті проведеного дослідження та ROC-аналізу, було виявлено, що застосування бпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (тобто показом до проведення пункційної біопсії

простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 71% та 91% відповідно, AUC=0,870; 95% ДІ=0,817-0,923;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування бпМРТ з метою виявлення клінічно значимого захворювання (кзРПЗ), за умови, якщо позитивним результатом (показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 82% та 86% відповідно, AUC= 0,891; 95% ДІ=0,843-0,938;  $p < 0,001$ .

Було доведено, що застосування мпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (показом до проведення пункційної біопсії простати) вважали оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складала 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 85% та 76% відповідно, AUC=0,860; 95% ДІ=0,804-0,916;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування мпМРТ з метою виявлення кзРПЗ, за умови, якщо позитивним результатом вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 96% та 71% відповідно, AUC= 0,882; 95% ДІ=0,833-0,931;  $p < 0,001$ .

При ураженнях простати класифікованих, як PI-RADS 3, застосування мпМРТ не демонструвало переваг над бпМРТ, оскільки останнє дозволяло зменшити на 5,4% виявлення клінічно незначимого захворювання (кнРПЗ) та збільшити на 15,2% виявлення кзРПЗ, при цьому, частка доброякісних уражень простати в даній категорії була меншою на 10,5% у порівнянні із мпМРТ. Водночас, при ураженнях простати класифікованих, як PI-RADS 4, ми спостерігали іншу тенденцію: хоча бпМРТ у порівнянні із мпМРТ виявляло на 2,1% менше кнРПЗ, остання дозволяла виявити на 6,5% більше кзРПЗ, тоді як частка доброякісних уражень простати в даній категорії при бпМРТ була меншою на 11,7% у порівнянні із мпМРТ.

Щодо МРТ-ознак у хворих із РПЗ пов'язаних із наявністю локально-поширеної стадії захворювання, то слід зазначити, що застосування послідовності динамічного контрастного посилення при проведенні мпМРТ не

дозволяло додатково, порівняно із бпМРТ, виявляти ознаки екстрапростатичного поширення в парапростатичну жирову клітковину, так само, як і МР-ознаки інвазії сім'яних міхурів. На основі таких даних можна стверджувати, що проведення бпМРТ буде найбільш доцільним хворим із низьким ризиком клінічно значимого захворювання.

З метою підвищення точності виявлення РПЗ (зокрема його клінічно значимого варіанту) у підгрупах хворих із негативним (PI-RADS 1-2) та сумнівним результатом (PI-RADS 3), нами було проаналізовано показники ряду маркерів – загального ПСА, співвідношення вільного до загального ПСА (%fПСА), щільність ПСА (щПСА), щільність ПСА перехідної зони простати (щПСАпх). Як впливає із отриманих даних, при проведенні бпМРТ, найкращі показники у виявленні РПЗ будь-якого ступеню за ISUP, демонструвала щПСАпх, однак, при виявленні клінічно значимого РПЗ (ISUP>1), більшу діагностичну точність мала щПСА; в той же час, при проведенні мпМРТ, найкращі показники у виявленні РПЗ будь-якого ступеню за ISUP, демонструвала також щПСАпх, рівно як і при діагностиці клінічно значимого захворювання (кзРПЗ), за умови негативного (PI-RADS 1-2) або сумнівного результату (PI-RADS 3) МРТ-сканування.

При аналізі показників ВКД ділянки ураження простати в основній групі та групах порівняння, а також нормальної паренхіми простати в контрольній групі, було отримано статистично достовірну різницю між середніми значеннями ВКД у хворих із РПЗ порівняно із ДГПЗ, ХП та нормальною тканиною передміхурової залози. ROC-аналіз при застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації РПЗ будь-якого ступеню за ISUP від не раку простати, при граничній величині відсікання  $1,01 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с даний променевий маркер показав високі чутливість та специфічність – 97% та 92% відповідно, при високій точності методу, AUC=0,968; 95% ДІ=0,942-0,994; p<0,001. Окрім цього, застосування ВКД для виявлення кзРПЗ при граничній величині відсікання  $0,76 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, чутливість та специфічність становили 96% та 96% відповідно, при широкій площі під кривою, AUC=0,976; 95% ДІ=0,956-0,997; p<0,001. При

кореляційному аналізі між показником ВКД та категорією РПЗ за ISUP спостерігався сильний зворотній кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=-0,761$  ( $p<0,001$ ). Отримані нами дані засвідчили високий діагностичний потенціал показника ВКД для диференціації РПЗ від доброякісних захворювань простати, та у розрізненні його ступенів диференціації (неінвазивна «променева біопсія»).

На основі даних мпМРТ та патоморфологічних заключень нами було проведене вимірювання ВКД лімфовузлів тазу з ( $n=15$ ), та без метастатичного поширення в них пухлинного процесу ( $n=20$ ) у хворих, яким була виконана радикальна простатектомія з лімфодисекцією приводу РПЗ. ROC-аналіз при застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації метастатично уражених та неуражених (відповідно N+ та N-) лімфовузлів тазу при РПЗ показав, що при граничній величині відсікання  $0,87 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с чутливість та специфічність склали 87% та 75% відповідно, при високій точності методу, AUC=0,933; 95% ДІ=0,852-1,0;  $p<0,001$ . Таким чином ВКД продемонстрував здатність до неінвазивної диференційної діагностики N+ та N- лімфовузлів.

При аналізі чинників, асоційованих із труднощами у виявленні раку передміхурової залози за допомогою МРТ виявлено, що існує залежність результату МРТ щодо ознак РПЗ від його гістологічного патерну РПЗ. За нашими даними, пухлини, які не виявлялись на МР-зображеннях (негативний результат, PI-RADS 1-2) або класифікувались як сумнівний результат (PI-RADS 3), характеризувались в основному розсіяним чи проміжним розташуванням залоз (значна кількість строми) або наявністю малих крибриформних структур (меша целюлярна щільність порівняно із великими крибриформними структурами). В той же час, пухлини, що виявлялись на МРТ зображеннях (позитивний результат) мали значну клітинну щільність (щільне розташування залоз, великі крибриформні структури, погано сформовані залози, внутрішньопотокова карцинома). Продемонстровано, що пухлини із нижчою клітинною щільністю, мають меншу здатністю обмежувати дифузію на ДЗЗ, а отже, репрезентувати

ознаки характерні для злоякісних новоутворень на МР-зображеннях.

Іншим фактором, який впливав на утруднену МРТ-диференціацію РПЗ із доброякісними захворюваннями простати було лікування інгібіторами 5-альфа редуктази (фінастерид). Був виконаний аналіз показників ВКД в підгрупах хворих на РПЗ та ДГПЗ, які проходили (основна група) та не проходили лікування 5-ARI (порівняльна група), а також 15 здорових осіб без патології простати (контрольна група). Для створення основної групи в дослідження входили хворі на гістологічно верифікований РПЗ та ДГПЗ, які до проведення МРТ та ПБП проходили лікування препаратом групи інгібіторів 5-альфа-редуктази – фінастеридом з приводу симптомів нижніх сечовидільних шляхів, 5 мг 1 раз на добу, впродовж не менше 6 місяців. При аналізі середніх значень ВКД у досліджуваних групах і підгрупах хворих було отримано наступні дані: у пацієнтів, які проходили лікування фінастеридом як в підгрупі із РПЗ, так і із ДГПЗ середні значення ВКД були нижчими за такі у відповідних підгрупах порівняння. За даними кореляційного аналізу спостерігалась сильна обернена кореляція між тривалістю застосування фінастериду та значенням ВКД підозрілої ділянки простати як у підгрупі хворих на РПЗ (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=0,657$ ,  $p<0,05$ ), так і у підгрупі пацієнтів із ДГПЗ (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=0,721$ ,  $p<0,05$ ). Значення ВКД підозрілих ділянок простати у хворих на ДГПЗ, які отримували лікування фінастеридом в значній мірі взаємонакладались із показниками ВКД у хворих на РПЗ незалежно від прийому фінастериду, що сприяє підвищенню балу при оцінці підозрілої ділянки простати за системою PI-RADS на дифузійно-зважених зображеннях МРТ, що в свою чергу, підвищує частоту непотрібних біопсій. Для корекції значення ВКД у пацієнтів які лікувались фінастеридом ми пропонуємо застосовувати коефіцієнт  $\times 1,38$ , що дозволить отримати більш точне значення ВКД для диференційної діагностики із РПЗ.

На основі отриманих, з метою підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози даних автором було розроблено та впроваджено алгоритм із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та

онкомаркерів на основі ПСА. Даний алгоритм включає в себе необхідність первинної оцінки ризику наявності кЗРПЗ, що можливе за допомогою валідованих калькуляторів рекомендованих Європейською Асоціацією Урології. При низькому ризику наявності клінічно значимого захворювання автором рекомендується виконання скороченого (біпараметричного) протоколу сканування МРТ, без застосування контрастних речовин, що здатне пришвидшити час сканування та близько вдвічі зменшити вартість обстеження. На противагу цьому, при отриманні даних за високий ризик клінічно значимого РПЗ, рекомендовано виконувати стандартний, мультипараметричний протокол сканування із застосуванням послідовності динамічного контрастного посилення.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, мультипараметрична МРТ, біпараметрична МРТ, променевий маркер, дифузійно-зважені зображення, вимірюваний коефіцієнт дифузії, діагностика



## ANNOTATION

**Kobilnyk Yu.S. The value of multiparametric and biparametric MRI in the differential diagnosis of prostate cancer. – Qualifying scientific work as manuscript copyright.**

Dissertation for a Doctor of Philosophy degree in specialty 222–Medicine. Danylo Halytsky National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2022.

The dissertation is devoted to the problems of application of multiparametric MRI (mpMRI) and biparametric MRI (bpMRI) and imaging markers based on them for detection and differential diagnosis of prostate cancer (PCa).

To solve these problems, the aim of the study was to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of patients with prostate cancer through the use of multiparametric and biparametric MRI and their imaging markers.

The study was performed on the basis of a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, retrospective and prospective analysis of MRI images and histological data of 210 patients with prostate pathology, who were in inpatient or outpatient treatment in the urology department of the Lviv Regional Clinical Hospital of Lviv Regional Council and / or were examined at the Medical Centers "Euroclinic" (Lviv, Ivano- Frankivsk, Uzhhorod) for the period from 2017 to 2022.

Of these, 178 men suspected of having PCa with no history of 5-alpha reductase inhibitors administration, among whom the analysis of histological findings from puncture biopsy revealed the following distribution of diagnoses: PCa was found in 102 (57.3%) patients (mean age -  $62.0 \pm 8.49$  years), benign prostatic hyperplasia (BPH) - in 70 (39.3%) patients (mean age -  $61.11 \pm 4.78$  years) and chronic prostatitis (CP) - in 6 (3.4%) patients (mean age -  $59.97 \pm 7.45$  years). In addition, the study included 20 patients with histologically verified PCa (mean age -  $61.11 \pm 4.78$  years) and 12 patients with BPH (mean age -  $59.97 \pm 7.45$  years), who before inclusion in studies were treated with the drug of group of 5-alpha reductase inhibitors - finasteride. As a group of normal control an MRI data of 15 healthy volunteers was used (mean

age - 33,  $24 \pm 2.75$  years). Depending on the clinical T-stage, 122 cases of PCa were distributed as follows: T1c - 5 (4.1%) patients, T2a - 42 (34.4%) patients, T2b - 34 (27.9%) patients, T2c - 22 (18.0%) patients, T3a - 9 (7.4%) patients, T3b - 10 (8.2%) patients. Clinical signs of metastatically affected pelvic lymph nodes (cN1) were observed in 16 (13.1%) patients. Clinical features of metastatic pelvic bone lesions (cM1) were determined in 12 (9.8%) patients.

In order to study the effectiveness of multiparametric and biparametric MRI in the detection of prostate cancer, all patients (main group) were divided into 5 subgroups according to the score obtained by the PI-RADS system based on mpMRI data. In addition, an alternative division of the same patients (comparison group) into subgroups according to the PI-RADS score was performed, however, based on the evaluation of the images of the abbreviated bpMRI protocol.

For examination of patients, we used laboratory research methods, as well as instrumental: transrectal ultrasound examination, magnetic resonance imaging with intravenous contrast enhancement of the pelvic organs (magnetic field strength - 1.5 T), CT or chest radiography, puncture transrectal biopsy under ultrasound control. To evaluate MRI images according to the PI-RADS system, the classification of version 2.1 was used. Based on diffusion-weighted images (DWI) MRI maps were generated from which their quantitative parameter was calculated - apparent diffusion coefficient (ADC), which was used as a measure of diffusion of healthy and affected tissues.

As a result of the study and ROC analysis, it was found that the use of bpMRI to detect any PCa, provided that a positive result (ie, an indication for puncture biopsy of the prostate) is considered to be PI-RADS score  $\geq 3$ , sensitivity and specificity are 95% and 53%, respectively, and when estimating PI-RADS  $\geq 4$  - 71% and 91%, respectively, AUC = 0.870; 95% CI = 0.817-0.923;  $p < 0.001$ . At the same time, the use of ADC to detect clinically significant disease (csPCa), provided that a positive result (ie an indication for prostate puncture biopsy) is considered PI-RADS score  $\geq 3$ , sensitivity and specificity are 100% and 45%, respectively, and when estimating PI-RADS  $\geq 4$  - 82% and 86%, respectively, AUC = 0.891; 95% CI = 0.843-0.938;  $p < 0.001$ .

It has been shown that the use of mpMRI to detect any PCa, provided that a positive result (indication for prostate puncture biopsy) was considered PI-RADS score  $\geq 3$ , sensitivity and specificity were 95% and 53%, respectively, and PI-RADS score  $\geq 4$  - 85% and 76%, respectively, AUC = 0.860; 95% CI = 0.804-0.916;  $p < 0.001$ . At the same time, the use of mpMRI to detect csPCa, provided that the positive result is considered to be PI-RADS  $\geq 3$ , sensitivity and specificity are 100% and 45%, respectively, and PI-RADS  $\geq 4$  - 96% and 71%, respectively, AUC = 0.882; 95% CI = 0.833-0.931;  $p < 0.001$ .

In prostate lesions classified as PI-RADS 3, the use of mpMRI did not show an advantage over bpMRI, as the latter allowed to reduce by 5.4% the detection of clinically insignificant disease (ciPCa) and increase by 15.2% the detection of csPCa, with a proportion of benign prostate lesions in this category were lower by 10.5% compared with mpMRI. At the same time, in prostate lesions classified as PI-RADS 4, we observed a different trend: although bpMRI showed 2.1% less CPR compared to mpMRI, the latter allowed to detect 6.5% more csPCa, while the share of benign prostate lesions in this category at bpMRI was lower by 11.7% compared to mpMRI.

Regarding MRI signs in patients with PCa associated with the presence of locally advanced stage of the disease, it should be noted that the use of dynamic contrast enhancement sequence during mpMRI did not allow additionally, compared to bpMRI, to detect signs of extraprostatic invasion into paraprostatic fat, as well as and MR signs of seminal vesicles invasion. Based on such data, it can be argued that bpMRI will be the most appropriate for patients with a low risk of clinically significant disease.

In order to increase the accuracy of detection of PCa (including its clinically significant variant) in subgroups of patients with negative (PI-RADS 1-2) and doubtful results (PI-RADS 3), we analyzed the indicators of a number of markers - total PSA, free to total PSA ratio (%fPSA), PSA density (PSAD), PSA density of the prostate transition zone (PSADtz). According to the obtained data, when performing bpMRI, the best indicators in the detection of PCa of any degree according to ISUP, demonstrated PSADtz, however, at detection of clinically significant PCa (ISUP > 1), greater diagnostic accuracy demonstrated PSAD; at the same time, when performing

mpMRI, the best indicators in the detection of PCa of any degree according to ISUP, also showed PSADtz, as well as at diagnosis of clinically significant disease (csPCa), provided negative (PI-RADS 1-2) or questionable result (PI-RADS 3) at MRI scan.

A statistically significant difference between the mean ADC values of prostate lesion in the main group and comparison groups, as well as in the normal prostate parenchyma in the control group, was found. ROC analysis when used ADC of diffusion-weighted MRI images for differentiation of PCa of any degree according to ISUP from non-prostate cancer, with a cut-off value of  $1.01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  this imaging marker showed high sensitivity and specificity – 97% and 92%, respectively, with high accuracy of the method,  $\text{AUC} = 0.968$ ; 95% CI = 0.942-0.994;  $p < 0.001$ . In addition, the application ADC to detect csPCa at a cut-off value of  $0.76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , sensitivity and specificity were 96% and 96%, respectively, with a wide area under the curve,  $\text{AUC} = 0.976$ ; 95% CI = 0.956-0.997;  $p < 0.001$ . In the correlation analysis between the ADC index and the PCa category according to ISUP, a strong inverse correlation was observed, Pearson's correlation coefficient  $r = -0.761$  ( $p < 0.001$ ). Our data showed a high diagnostic potential of ADC for the differentiation of PCa from benign prostate diseases, and in distinguishing its degrees of differentiation (non-invasive "imaging biopsy").

Based on mpMRI data and pathomorphological reports, we measured ADC of the pelvic lymph nodes with ( $n = 15$ ) and without metastatic spread of the tumor process ( $n = 20$ ) in patients who underwent radical prostatectomy with lymph node dissection. ROC analysis when used ADC of diffusion-weighted MRI images for the differentiation of metastatically and unaffected (respectively N + and N-) pelvic lymph nodes in PCa showed that at the cut-off value of  $0.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  sensitivity and specificity were 87% and 75%, respectively, with high method accuracy,  $\text{AUC} = 0.933$ ; 95% CI = 0.852-1.0;  $p < 0.001$ . Thus, ADC demonstrated the ability for non-invasive differential diagnosis of N + and N-lymph nodes.

An analysis of the factors associated with difficulties in detecting prostate cancer by means of MRI revealed that there is a dependence of the presence of MRI features of the PCa on its histological pattern. According to our data, tumors that were not

detected on MR images (negative result, PI-RADS 1-2) or classified as doubtful results (PI-RADS 3), were characterized mainly by diffuse or intermediate location of glands (significant number of stroma) or the presence of small cribriform structures (lesser cellular density compared to large cribriform structures). At the same time, tumors detected on MRI images (positive result) had a significant cell density (dense spread of glands, large cribriform structures, poorly formed glands, intraductal carcinoma). Tumors with lower cell density have been shown to have less ability to limit diffusion on DWI, and therefore to represent the characteristics of malignant neoplasms on MR images.

Another factor influencing the difficult MRI differentiation of PCa with benign prostate disease was the history of treatment with 5-alpha reductase inhibitor (finasteride). The analysis of ADC values in the subgroups of patients with PCa and BPH who were treated (main group) and not treated with finasteride (comparison group), as well as 15 healthy individuals without prostate pathology was performed (control group). To establish the main group, the study included patients with histologically verified PCa and BPH, who before MRI and prostate puncture biopsy were treated with 5-alpha reductase inhibitor finasteride for lower urinary tract symptoms, 5 mg once daily for at least 6 months. When analyzing the mean ADC values in the studied groups and subgroups of patients, the following data were obtained: in patients treated with finasteride in both the subgroup with PCa and BPH, the average ADC values were lower than in the corresponding subgroups of comparison. According to the correlation analysis, there was a strong inverse correlation between the duration of finasteride administration and the ADC value of the suspicious area of the prostate in the subgroup of patients with PCa (Pearson correlation coefficient  $r = 0.657$ ,  $p < 0.05$ ) and in the subgroup of patients with BPH (correlation coefficient  $r = 0.721$ ,  $p < 0.05$ ). The value of ADC of suspicious areas of the prostate in patients with BPH who received treatment with finasteride significantly overlapped with ADC in patients with PCa regardless of finasteride intake, which increases the score in the evaluation of the suspicious area of the prostate by PI-RADS on diffusion-weighted MRI images, which in turn increases the frequency of

unnecessary biopsies. To correct the value of ADC in patients treated with finasteride, we propose to use a factor of 1.38, which will provide a more accurate value of ADC for the differential diagnosis of PCa.

Based on the obtained data, in order to increase the efficiency of diagnosis and treatment of prostate cancer, the author developed and implemented an algorithm using MRI-based imaging markers and PSA-based oncomarkers. This algorithm includes the need for an initial assessment of the risk of PCa, which is possible with the help of validated calculators recommended by the European Association of Urology. With a low risk of clinically significant disease, the author recommends performing an abbreviated (biparametric) MRI scan protocol, without the use of contrast agents, which can speed up the scan time and reduce the cost of the examination by about half. In contrast, when obtaining data on the high risk of clinically significant PCa, it is recommended to perform standard multiparametric scanning protocol using a sequence of dynamic contrast enhancement.

**Keywords:** prostate cancer, multiparametric MRI, biparametric MRI, imaging marker, diffusion-weighted images, apparent diffusion coefficient, diagnostics

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### • Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, **Кобільник ЮС**, Дутка ІЮ, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, et al. Роль вимірюваного коефіцієнта дифузії біпараметричної МРТ як променевого маркера раку передміхурової залози. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021;26:541–53. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-541-553 (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).
2. Борис ЮБ, Воробець МЗ, **Кобільник ЮС**, Вітковський ВФ, Воробець ДЗ. Рак передміхурової залози: прогностичні фактори радикальної простатектомії. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;1/1:22–6. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6127998> (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).
3. Мицик ЮО, **Кобільник ЮС**, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Воробець ДЗ, et al. Застосування мультипараметричної магнітно–резонансної томографії в діагностиці клінічно значущого раку передміхурової залози. Klinichna khirurgiia. 2019;86(3):41–5. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.03.41 (*Особистий внесок – провів статистичну обробку, аналіз і верифікацію даних результатів діагностики та лікування*).
4. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Воробець ДЗ, Личковський ОЕ, et al. Оцінка ефективності мультипараметричної МРТ у прогнозуванні ступеню диференціації раку передміхурової залози згідно шкали Gleason. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;(1/1):27–30. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6128117> (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).

5. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Воробець ДЗ, Мацькевич ВМ. Динаміка показників захворюваності та смертності на рак простати в Україні: сучасний стан проблеми. Праці Наукового товариства імені Шевченка Медичні науки. 2020;62(2):80–6. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.02.06> (Scopus). *(Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел та організації дослідження, написанні статті, формулюванні заключень).*
6. **Kobilnyk YS**, Mytsyk YO, Borzhiyevs'kyu ATs, Stroy OO, Dutka IY, Komnatska IM, et al. Efficiency of the biparametric MRI in detection of prostate cancer: preliminary experience. European Journal of Medical Technologies. 2020;26(1):39–44. *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та оцінку результатів, підготував статтю до друку).*
7. **Кобильныйк ЮС**, Мицик ЮО, Боржиевский АЦ, Дутка ИЮ, Строй ОО, Дац ИВ, et al. Применение мультипараметрической МРТ в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. Евразийский онкологический журнал. 2020;8(3):239–47. *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічні дані, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*
8. **Kobilnyk Y**, Mytsyk Y, Dutka I, Pasichnyk S, Borzhyevskyy O, Dats I, et al. The effect of 5-a-reductase inhibitor on apparent diffusion coefficient of MRI in the differential diagnosis of prostate cancer. World Journal of Medical Innovations. 2021;1[1]:33–37. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5831468> *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічні дані, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*
9. Mytsyk Y, Borzhiyevs'kyu A, **Kobilnyk Y**, Shulyak A, Dutka I, Borzhiyevs'kyu O, et al. Personalized management of prostate cancer: from molecular and imaging markers to radiogenomics. Polish Journal of Radiology. 2022;87[1]:58–62. <https://doi.org/10.5114/pjr.2022.113204> *(Особистий внесок – самостійно зібрав літературні та клінічні дані, провів аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*



10. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО. Гістологічні фактори асоційовані із низькою виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ. Вісник морської медицини. 2022;1[94]:92-101. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414048> *(Особистий внесок – самостійно зібрав літературні та клінічні дані, провів аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

11. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО. Значення променевих маркерів МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів у хворих на рак передміхурової залози. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022;1[67]:24-35 DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6425864> *(Особистий внесок – самостійно зібрав літературні та клінічні дані, провів аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

12. Mytsyk YO, Pasichnyk SM, **Kobilnyk YS**, Borzhiievskiy OA, Lychkovskyy OE, Kowal P, et al. Significance of ADC measurements as radiological MRI marker in detection of metastatic lymph node involvement in patients with prostate cancer. Exp Oncol. 2022 Aug;44(2):142–7. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17810 *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічні дані, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. **Kobilnyk YS**, Mytsyk YO, Borys YB, Dutka IY, Dmytriv VY., Zahorujko RR. Application of the multiparametric MRI in detection of clinically significant PC and differentiation of the Gleason score of the tumor. Materials of the 49 Congress of Polish Society of Urology Katowice, Poland. 2019;90. *(Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, організації дослідження, зборі клінічного матеріалу, оформленні патенту).*

2. **Kobilnyk YS**, Mytsyk YO, Stroy OO, Dats IV, Artyshchuk MF, Artyshchuk VM, et al. Estimation of the efficiency of the multiparametric MRI in prognostication of the gleason score of the prostate cancer. Матеріали XVII З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, Полтава. 2019;121. *(Особистий внесок – приймав*

*участь в зборі клінічного і лабораторного матеріалу, верифікації даних, підготовці матеріалів до друку).*

**3. Кобільник ЮС, Борис ЮБ, Мицик ЮО, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Дац ІВ, et al.** Застосування вимірюваного коефіцієнту дифузії МРТ для передбачення ступеню неоплазії раку передміхурової залози. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Оптимізація методів променевої діагностики онкологічної патології черевної порожнини, нові системні підходи із застосуванням БШКТ, МРТ, ДВЗ ПЕТ/КТ», Одеса. 2019;5–6. *(Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, формулюванні висновків, публікації матеріалів).*

**4. Kobilnyk YS, Mytsyk YO, Borzhievsky ATs, Vorobets DZ, Stroy OO, Lesniak OM, et al.** Dynamics of prostate cancer rate and mortality in Ukraine: current state of the problem. Матеріали XVIII Міжнародного наукового Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, Львів-Київ-Чикаго. 2020;74. *(Особистий внесок – брав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, статаналізі, підготовці матеріалів до друку).*

**5. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Строй ОО, Воробець ДЗ, Дмитрів ВЯ, et al.** Зв'язок частоти виникнення нетримання сечі у хворих на рак простати після радикальної простатектомії, із довжиною резектованої мембранозної частини уретри за даними МРТ. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2020;47. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

**6. Кобільник ЮС, Мицик ЮО.** Аналіз динаміки показників захворюваності та смертності на рак простати в Україні. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2020;48. *(Особистий внесок – приймав участь в*

*організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

**7. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Дац ІВ, Строй ОО, et al.** Вивчення взаємозв'язку щільності простат-специфічного антигену із оцінкою за системою PI-RADS при діагностиці раку передміхурової залози. Матеріали науково-практичної конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м Дніпро. 2020;287–8. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

**8. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Шеремета РЗ, Воробець ДЗ, et al.** Ефективність біпараметричної МРТ у діагностиці раку передміхурової залози. Матеріали Конгресу асоціації урологів України, Київ. 2020;49. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

**9. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Строй ОО, Дмитрієнко ВВ, et al.** Порівняльний аналіз діагностичної ефективності мультипараметричної та біпараметричної МРТ у диференціації раку простати різного ступеню за Gleason. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2020;210. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

**10. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Дутка ІЮ, Строй ОО, Комнацька ІМ, Дац ІВ, et al.** Аналіз корелятивних зав'язків між даними мультипараметричної МРТ та рідинними онкомаркерами у хворих на рак передміхурової залози. Матеріали 8-го національного конгресу з міжнародною участю «Радіологія в Україні-2020», онлайн. 2020;112. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури,*

*самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

11. **Kobilnyk Y**, Mytsyk Y, Borzhiyevs'kyu A, Stroy O, Dutka I, Vorobets D, et al. Efficiency of biparametric MRI in detection of clinically meaningful prostate cancer – our clinical experience. Materials of the 51 Congress of Polish Urological Association Warsaw, Poland. 2021 23.10;63–4. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

12. **Кобільник ЮС**, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА, et al. Вивчення впливу інгібітора 5-а-резуктази на показники вимірюваного коефіцієнта дифузії МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних фахівців «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м Дніпро. 2021 15.10;227. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

13. **Кобільник ЮС**, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА., et al. Гістологічні фактори асоційовані із виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних фахівців «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м Дніпро. 2021 15.10;228. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

14. **Кобільник ЮС**, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шеремета РЗ, Дац ІВ, Боржієвський ОА, et al. Ефективність дифузійно-зважених зображень МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів при раку передміхурової залози.

Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2021 10;62–3. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

15. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА., Макагонов ІО. Порівняння ефективності щільності ПСА перехідної зони та цілої залози для визначення ризику чоловіків із підозрою на рак передміхурової залози. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2021. 10;63–4. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

• **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Дмитрів ВЯ, et al. Спосіб діагностики раку простати та визначення ступеня його диференціації за допомогою мультипараметричної магнітно-резонансної томографії. Патент на корисну модель України, № 136720, від 2019.08.27. *(Особистий внесок – виконав аналіз літератури, статистичну обробку і описання результатів).*

2. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Наконечний ЙА., Комнацька ІМ. Діагностика раку простати та визначення ступеню його диференціації за допомогою мультипараметричної магнітно-резонансної томографії. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Урологія та нефрологія». 2021;5. *(Особистий внесок – проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку).*

3. Мицик ЮО, **Кобільник ЮС**, Наконечний ЙА, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ. Діагностика раку простати та визначення ступеня його диференціації за допомогою мультипараметричної магнітно-резонансної томографії. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, випуск 8, Київ-2022 р., с. 190, реєстр. № 160/8/22 (*Особистий внесок –зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку*).

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	25
Вступ.....	27
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури).....	34
1.1 Епідеміологія раку передміхурової залози.....	34
1.2 Невирішені питання діагностики раку передміхурової залози .....	37
1.3 Сучасний погляд на роль МРТ у діагностиці раку передміхурової залози.....	44
1.4 Потенційні променеві біомаркери раку передміхурової залози на основі даних МРТ.....	55
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	62
2.1 Клінічна характеристика досліджуваних хворих.....	63
2.2 Методи дослідження.....	65
2.3 Методи статистичного аналізу.....	75
РОЗДІЛ 3 ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОЇ ТА БІПАРАМЕТРИЧНОЇ МРТ У ВИЯВЛЕННІ І ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ .....	77
3.1 Порівняльна ефективність мультипараметричної та біпараметричної МРТ у виявленні раку передміхурової залози.....	77
3.2 Застосування маркерів на основі МРТ для диференційної діагностики і визначення ступеню раку передміхурової залози.....	116
3.3 Значення променевих маркерів МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів.....	122

Висновки до розділу 3.....	124
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ЧИННИКІВ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ТРУДНОЦАМИ У ВИЯВЛЕННІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДОПОМОГОЮ МРТ.	129
4.1 Гістологічні фактори асоційовані із низькою виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ.....	129
4.2 Вивчення впливу інгібітора 5-а-резуктази на показники ВКД МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози.....	135
Висновки до розділу 4.....	140
РОЗДІЛ 5 ІНТЕГРАЦІЯ ДАНИХ МРТ ТА НОВИХ РІДИННИХ МАРКЕРІВ З МЕТОЮ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ.....	142
5.1 Діагностична цінність щільності ПСА перехідної зони простати в комплексі з даними МРТ.....	142
5.2 Алгоритм діагностики та лікування раку передміхурової залози із застосуванням маркерів на основі МРТ.....	147
Висновки до розділу 5.....	148
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ....	150
ВИСНОВКИ.....	161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	166
ДОДАТКИ.....	188
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	192



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- %fПСА - відношення вільного до загального простат-специфічного антигену
- 5-ARI - інгібітори 5- $\alpha$ -редуктази
- AUC – area under the curve, площа під кривою
- GS – Gleason score
- ISUP – Society of Urological Pathology
- NPV - negative predictive value, прогностична цінність негативного результату
- PPV - positive predictive value, прогностична цінність позитивного результату
- ROC - receiver operating characteristic, робоча характеристика приймача
- бпМРТ - біпараметрична МРТ
- ВКД – вимірюваний коефіцієнт дифузії
- ДГПЗ - доброякісна гіперплазія передміхурової залози
- ДЗЗ - дифузійно-зважені зображення
- ДІ – довірчий інтервал
- ДКП - динамічне контрастне посилення
- ЕПП – екстрапростатичне поширення
- ІСМ - інвазія сім'яних міхурців
- кзРПЗ – клінічно значимий рак передміхурової залози
- кнРПЗ – клінічно незначимий рак передміхурової залози
- міР – мікро РНК
- мпМРТ - мультипараметрична МРТ
- МРТ-ТПБП – МРТ-таргетована пункційна біопсія простати
- НСФ - нефрогенний системний фіброз
- ОЗ - область зацікавлення
- ПБП – пункційна біопсія простати
- ПЕТ – позитронна емісійна томографія
- ПРД – пальцеве ректальне дослідження

ПСА – простат-специфічний антиген

РПЗ – рак передміхурової залози

T1-ЗЗ – T1-зважені зображення

T2-ЗЗ – T2-зважені зображення

ТРУЗД – трансректальне УЗД

ТУРПЗ – трансуретральна електрорезекція передміхурової залози

ХП – хронічний простатит

щПСА – щільність простат-специфічного антигену

щПСАпх – щільність простат-специфічного антигену перехідної зони

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою діагнозом злоякісних новоутворень у чоловіків. В середньому, щорічно у всьому світі діагностується близько 1,1 мільйона випадків РПЗ, що становить 15% від усіх вперше виявлених видів раку [Barsouk, 2020]. РПЗ - друга найчастіша причина смерті чоловіків від онкопатології у світі [Pilleron S, 2021]. В останні роки в Україні захворюваність та смертність на РПЗ невпинно та катастрофічно зростають: приріст даних показників за останні 10 років складає +127,4% (збільшуючись щорічно на +8,6%) та +74,3% відповідно [Федоренко ЗП, 2019]. Щорічна кількість померлих від РПЗ становить більше 3200 осіб, при цьому, на пізній стадії хвороби (III-IV) щорічно діагностується близько 44,7% від усіх випадків РПЗ [Черниченко ІО, 2020; Федоренко ЗП, 2019; Возіанов СО, 2017].

Не зважаючи на існуючі методи обстеження та діагностичні алгоритми, виявлення РПЗ, все ще становить серйозну та невирішену клінічну проблему [Egevad L, 2020; Mishra SC, 2020; Brönimann S, 2020]. Надмірне діагностування даної онкопатології відповідно призводить до надмірного лікування, коли пацієнтам дуже низького і низького ризику натомість активного спостереження проводиться високотравматичне хірургічне лікування із потенційно інвалідизуючими ускладненнями, що тягне за собою необґрунтовані суттєві економічні втрати зі сторони держави і хворого [Masaoka H, 2017; Русин АВ, 2013]. Водночас, недостатньо точна діагностика все ще призводить до виявлення великої частки хвороби на пізній стадії, коли радикальне оперативне лікування вже не є ефективним [Возіанов СО, 2020; Федоренко ЗП. 2019].

Не зважаючи на те, що МРТ простати відіграє ведучу роль у доопераційній діагностиці РПЗ, даний метод не забезпечує достатньої точності, існує спектр питань, які потребують вирішення в цьому контексті, а саме: недостатньо вивчені ефективність біпараметричної МРТ простати порівняно із її мультипараметричним варіантом та шляхи підвищення точності даних методів

шляхом комбінації із молекулярними маркерами; відсутність досконало досліджених променевих маркерів на основі МРТ для неінвазійної диференціації із доброякісними процесами простати та визначення ступеню диференціації пухлини; низька специфічність у виявленні метастатично уражених лімфовузлів тазу; недостатньо вивчені чинники, асоційовані із труднощами у виявленні РПЗ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом наукової роботи кафедри урології ФПДО «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань» (№ держреєстрації 0118U000107, шифр теми ІН.40.02.0001.18, термін виконання 2018–2023 р.).

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із раком передміхурової залози шляхом використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ та їх променевих маркерів.

Для досягнення цієї мети поставлені такі **завдання**:

1. Порівняти показники ефективності мультипараметричної та біпараметричної МРТ при виявленні раку передміхурової залози.
2. Оцінити роль маркерів на основі МРТ у диференційній діагностиці раку передміхурової залози.
3. Вивчити значення променевих маркерів МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів.
4. Виокремити гістологічні фактори асоційовані із низькою виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ.
5. Вивчити вплив інгібітора 5-а-резуктази на показники вимірюваного коефіцієнти дифузії МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози.

6. Оцінити діагностичну цінність щільності ПСА перехідної зони простати в комплексі з даними МРТ у виявленні раку передміхурової залози.
7. Розробити алгоритм діагностики та лікування раку передміхурової залози із застосуванням маркерів на основі МРТ.

*Об'єкт дослідження* – хворі на рак передміхурової залози.

*Предмет дослідження* – біомаркери на основі даних мультипараметричної та біпараметричної МРТ у комплексному підході до діагностики, розрізнення, прогнозування ступеню диференціації раку передміхурової залози, фактори асоційовані із його низькою виявлюваністю.

*Методи дослідження:* анкетно-анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні, інструментальні (ультрасонографічні, радіологічні), гістологічні, математично-статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертаційна робота містить систематизований та сучасний підхід для вирішення наукового завдання, що передбачає удосконалення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із раком передміхурової залози шляхом використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ та їх променевих маркерів.

Отримані результати наукового пошуку дозволили доповнити клінічні знання щодо ролі мультипараметричної та біпараметричної МРТ у виявленні раку передміхурової залози, порівняти їх ефективність у діагностиці клінічно значимого та незначимого варіантів даного захворювання.

На основі проведеного дослідження отримано нові дані щодо високої ефективності застосування променевого маркеру на основі дифузійно-зважених зображень МРТ – вимірюваного коефіцієнта дифузії для диференційної діагностики РПЗ із доброякісними процесами передміхурової залози.

Досліджено кореляційний зв'язок між показником вимірюваного коефіцієнта дифузії та ступенем диференціації РПЗ за ISUP Вперше доведено

асоціацію між значенням даного маркера та наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів при РПЗ.

На підставі отриманих результатів вперше продемонстровано залежність наявності ознак РПЗ на МРТ-зображеннях від гістологічного патерну утворення; у досліджуваній популяції хворих проведена оцінка частоти гістологічних патернів РПЗ, які утруднюють МР-діагностику даного захворювання.

Вивчено роль застосування інгібітора 5-а-резуктази на показники вимірюваного коефіцієнти дифузії МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози, що має вплив на оцінку ураження за системою PI-RADS і є фактором хибної інтерпретації МР-зображень на користь РПЗ.

Вперше у хворих на РПЗ удосконалено алгоритм спрямований на підвищення ефективності діагностики, диференціювання та лікування хворих на рак передміхурової залози, який включає променеві маркери МРТ-зображень із встановленими граничними величинами відсікання ВКД та рідинних маркерів.

**Практичне значення отриманих результатів.** У роботі вдосконалено методи діагностики та оптимізації вибору методів лікування хворих на РПЗ. Розроблено концептуальні підходи до практичного використання мультипараметричної та біпараметричної МРТ та променевих маркерів на їх основі (перелік наукової, науково-технічної продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, випуск 8, Київ-2022 р., с. 190, реєстр. № 160/8/22). Удосконалено критерії використання скороченого протоколу МРТ-сканування простати без введення контрастних речовин. Запропоновано застосування нових променевих показників на основі МРТ, які дозволяють проводити неінвазійну диференціацію РПЗ із доброякісними процесами простати, визначати ступінь неоплазії за ISUP, що відповідає представленому терміну «променева біопсія» (патент на корисну модель №136720, 27.08.2019 р.), інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я (Львів, 2021 р.). Показано доцільність визначення маркера ВКД МРТ для диференційної діагностики метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів при РПЗ. Вперше запропоновано методику корегування показника

ВКД ділянки простати у хворих, які в минулому отримували лікування фінастеридом, з метою уникнення хибної інтерпретації МР-зображень на користь РПЗ. При негативному чи сумнівному результаті мпМРТ (PI-RADS $\leq$ 3) запропоновано використання нового маркеру – щільності ПСА перехідної зони простати, що дозволяє точніше стратифікувати хворих до проведення пункційної біопсії простати або активного спостереження. На основі отриманих даних обґрунтовано і удосконалено алгоритм діагностики, який інтегрує променеві маркери МРТ-зображень та молекулярні маркери та дозволить підвищити ефективність виявлення, диференціювання та лікування хворих на рак передміхурової залози.

**Впровадження результатів дослідження.** Отримані результати дослідження впроваджено у лікувальну практику відділення урології комунального некомерційного підприємства «Львівська обласна клінічна лікарня» Львівської обласної ради, відділення урології комунального неприбуткового підприємства «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», відділення урології комунального неприбуткового підприємства «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», відділення урології комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Практичні та теоретичні результати дослідження впроваджено у педагогічний процес кафедри урології ФПДО, кафедри радіології та радіаційної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри урології, кафедри радіології та радіаційної медицини Івано-Франківського національного медичного університету. За результатами дослідження розроблено та опубліковано патент на корисну модель (№136720, 27.08.2019 р.), інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Урологія та нефрологія» (Львів, 2021 р.), перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, випуск 8, Київ-2022 р., с. 190, реєстр. № 160/8/22.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук та вивчено літературні джерела з досліджуваної теми. Спільно з науковим керівником визначено основні напрями наукового дослідження, сформульовано мету і завдання, проаналізовано клінічний матеріал. Дисертант безпосередньо брав участь у передопераційній підготовці, оцінці зображень МРТ, пункційних біопсіях простати та лікуванні хворих. Самостійно дисертантом розроблені електронні бази отриманих даних, проведено статистичну обробку, системний аналіз і наукову інтерпретацію результатів дисертаційної роботи. Із консультаційною допомогою наукового керівника, доктора медичних наук, професора Мицика Ю.О. сформульовані висновки роботи, підготовлені до друку наукові статті, тези доповідей, патент на корисну модель та інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення та матеріали дисертаційної роботи викладені та обговорені на: 49 Congress of Polish Society of Urology. - 12-15.06.2019, Katowice, Poland, XVII З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, Полтава, 14-16.11.2019 р., Науково-практична конференція з міжнародною участю «Оптимізація методів променевої діагностики онкологічної патології черевної порожнини, нові системні підходи із застосуванням БШКТ, МРТ, ДВЗ ПЕТ/КТ», 26–27 вересня 2019, Одеса, Україна, Конгрес асоціації урологів України, 10-12.09.2020 р., м. Київ, Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 22-23 жовтня 2020 р., 8-й національний Конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні-2020», 01-03.07.2020 р., онлайн, Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м. Харків, 1-2 жовтня 2020 р., XVIII Міжнародний науковий Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, Львів-Київ-Чікаго, 1-3.10.2020 р., Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»,



9-10 вересня 2021 р, м. Харків, 51 Congress of Polish Urological Association. 21-23.10.2021. - Warsaw, Poland, Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних фахівців «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 14-15.10.2021 р.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 29 наукових праць, з яких: 4 статті у фахових виданнях, які входять до міжнародної наукометричної бази Scopus, 5 – у наукових фахових виданнях України рекомендованих МОН, 3 – в фахових іноземних періодичних виданнях, 15 тез у матеріалах науково-практичних конференцій, отримано 1 патент на корисну модель України, опубліковано 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена українською мовою на 215 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає – 165 сторінки. Дисертація ілюстрована 17 таблицями, 76 рисунками. Список використаних джерел містить 178 найменування, з них 22 кирилицею, 156 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ДИФЕРЕНЦЮВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

(огляд літератури)

### 1.1 Епідеміологія раку передміхурової залози

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою діагнозом злоякісних новоутворень у чоловіків. В середньому, щорічно у всьому світі діагностується близько 1,1 мільйона випадків РПЗ, що становить 15% від усіх вперше виявлених видів раку [1]. Крім цього, РПЗ - друга найчастіша причина смерті чоловіків від онкопатології у світі [2]. Частота РПЗ у чоловіків у віці 30–74 років у Європі зростає приблизно на 10–20% кожні 5 років, а у південних країнах – понад 25% [3]. В останні роки в Україні захворюваність та смертність на РПЗ невинно та катастрофічно зростають: за даними Національного канцер-реєстру, приріст даних показників за останні 10 років складає +127,4% (збільшуючись щорічно на +8,6%) та +74,3% відповідно. Щорічна кількість померлих від РПЗ становить більше 3200 осіб. При цьому, при піку захворюваності у 65 р., значну частину випадків РПЗ зареєстровано у чоловіків працездатного віку – від 45 до 60 р. Показово, що в 2018 р. в Україні на пізній стадії хвороби (III-IV), коли радикальне оперативне лікування вже не є ефективним, було виявлено 44,7% від усіх випадків РПЗ, при цьому, 1 року не прожив майже кожен п'ятий пацієнт [4–7].

За даними Бюлетеню Національного канцер-реєстру України, на підставі проведеного аналізу грубого та стандартизованого показників захворюваності на РПЗ в Україні за 1999-2018 роки було констатовано тенденцію до зростання обох показників [4]. У 1999 році грубий показник захворюваності на РПЗ становив 9,3, у 2004 році – 12,3, у 2005 році – 12,6, у 2006 році – 12,8, у 2007 році – 13,8, у 2008 році – 141,5, у 2009 році – 14,6, у 2010 році – 15,8, у 2011 році – 16,8, у

2012 році – 17,8, у 2013 році – 18,7, у 2014 році – 18,9, у 2015 році – 19, у 2016 році – 19,1, у 2018 році – 22,1. Подібна динаміка спостерігалась у зміні стандартизованого показника захворюваності на РПЗ: у 1999 році він становив 5, у 2004 році – 6,2, у 2005 році – 6,3, у 2006 році – 6,5, у 2007 році – 7, у 2008 році – 7,4, у 2009 році – 7,4, у 2010 році – 7,8, у 2011 році – 23,1, у 2012 році – 24,5, у 2013 році – 9,5, у 2014 році – 9,7, у 2015 році – 9,7, у 2016 – 9,7, у 2018 – 11. Динаміка змін грубого та стандартизованого показників захворюваності на РПЗ зображені на рисунку 1.1.

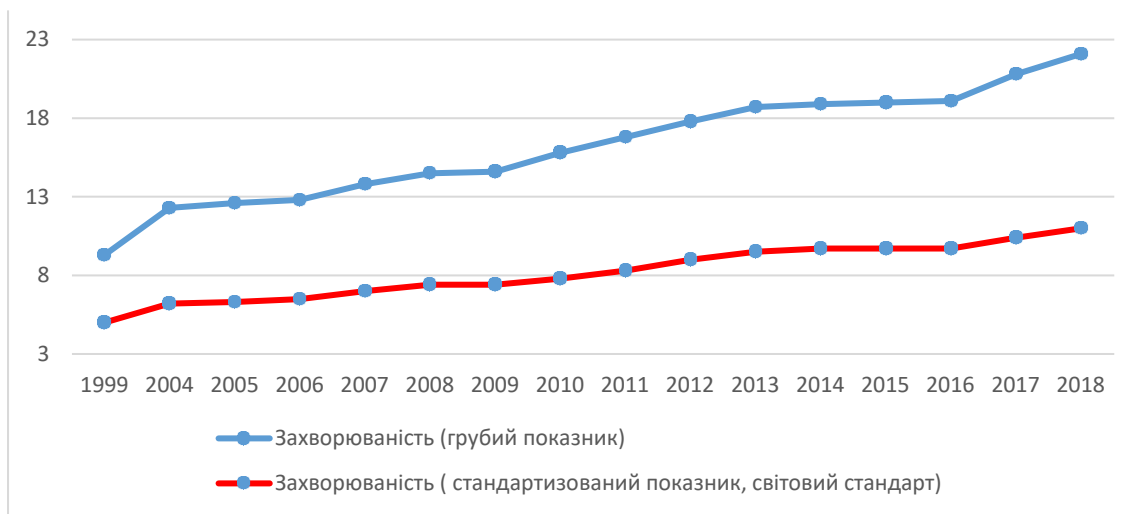


Рисунок 1.1. Динаміка змін грубого та стандартизованого показників захворюваності на РПЗ в Україні впродовж 1999-2018 років

Аналіз динаміки змін грубого показника смертності внаслідок РПЗ в Україні продемонстрував його зростання порівняно з попередніми роками: у 1999 році він становив 5, у 2004 році – 6,1, у 2005 році – 6,4, у 2006 році – 6,6, у 2007 році – 6,9, у 2008 році – 6,9, у 2009 році – 7,2, у 2010 році – 7,3, у 2011 році – 7,5, у 2012 році – 8, у 2013 році – 8,1, у 2014 році – 8,6, у 2015 році – 8,7, у 2016 – 8,9, у 2017 – 9,2, у 2018 році – 9. Стандартизований показник смертності з приводу РПЗ зріс у період із 1999 до 2004 року, проте залишався майже незмінним із 2004 до 2014 року з незначною тенденцією до зростання: у 1999 році він становив 2,7, у 2004 році – 3,1, у 2005 році – 3,1, у 2006 році – 3,3, у 2007 році – 3,4, у 2008 році – 3,3, у 2009 році – 3,5, у 2010 році – 3,5, у 2011 році – 3,5, у 2012 році – 3,8, у 2013 році – 3,8, у 2014 році – 4,1, у 2015 році – 4,1, у 2016 –

4,1, у 2017 – 4,2, у 2018 – 4,1. Динаміка змін грубого та стандартизованого показників смертності внаслідок РПЗ впродовж 1999-2012 років зображено на рисунку 1.2.

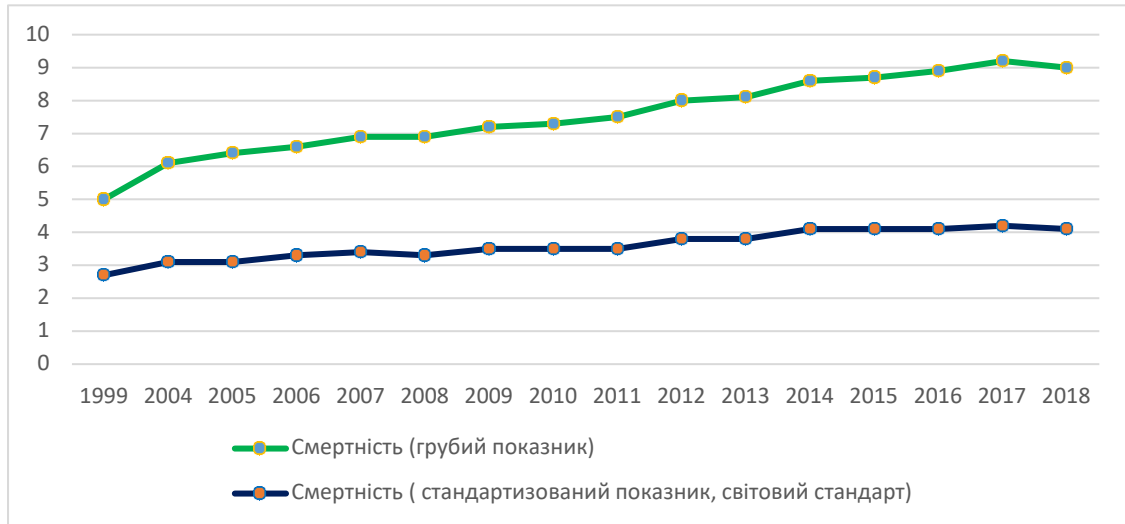


Рисунок 1.2. Динаміка змін грубого та стандартизованого показників смертності з приводу РП в Україні впродовж 1999-2018 років

Представленні дані свідчать про те, що захворюваність на РПЗ значно зросла в Україні протягом останнього десятиріччя. Крім цього, збільшилась частка даного захворювання у структурі нововиявлених злоякісних новоутворень. Причин на це може бути кілька, одна з провідних, вірогідно – популяризація визначення концентрації простат-специфічного антигену (ПСА), і у підсумку збільшення кількості випадків виявлення РПЗ. Однак, аналіз епідеміологічних даних різних країн свідчить, що захворюваність на РПЗ за останні десятиліття зросла не лише завдяки скринінговим тестам, проведеним у багатьох країнах. Так, у Швеції, де визначення ПСА не є настільки інтенсивним як у США, також спостерігається збільшення захворюваності на РПЗ [8]. Це свідчить про те, що, крім ПСА, існують інші чинники, які впливають на виявлення РПЗ, таких як збільшення кількості трансуретральних електрорезекцій передміхурової залози (ТУРПЗ), проведених у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), також сприяє

збільшенню виявлення РПЗ [9]. Таким чином, невинне зростання захворюваності та смертності у хворих із РПЗ потребує перегляду протоколів обстеження та лікування такої категорії хворих.

## **1.2 Невирішені питання діагностики раку передміхурової залози**

Успішність лікування РПЗ в значній мірі залежить від точної діагностики даного захворювання. Із впровадженням в клінічну практику тактики активного спостереження у вибраних пацієнтів із РПЗ дуже низького та низького ризиків (ISPU 1, GS 6), точна стратифікація до тієї чи іншої групи, що ґрунтується на до-операційних методах досліджень, є надважливою для уникнення надмірного лікування пацієнтів даної категорії [10–15]. Однак, враховуючи наведені вище дані і не зважаючи на існуючі методи обстеження та діагностичні алгоритми, виявлення РПЗ, все ще становить серйозну та невирішену клінічну проблему [16–18]. Результатом значних недоліків у методах діагностики та скринінгу даного захворювання є хвороба у яка у 44,7% випадках виявляється на пізніх стадіях (III-IV), коли радикальне лікування вже не є показаним [4,19–22]. Зворотною стороною діагностики РПЗ є потенційно надмірне діагностування – виявлення захворювання, яке не буде клінічно проявлятися протягом життя пацієнта або не призведе до смерті, пов'язаної з раком [23]. В свою чергу, надмірне діагностування нерідко призводить до надмірного лікування РПЗ, для прикладу, коли пацієнтам дуже низького і низького ризику (з малим розміром локалізованого новоутворення високого ступеню диференціації – 6 балів за шкалою Глісона) виконується високотравматична операція із потенційно інвалідизуючими ускладненнями та необґрунтовані суттєві економічні втрати зі сторони держави і хворого, натомість тактики активного спостереження [24,25].

На сьогодні, єдиний маркер, який широко використовується для діагностики РПЗ – це ПСА. Питання доцільності застосування даного маркеру для популяційного скринінгу і раннього виявлення РПЗ сьогодні все ще активно дискутується в наукових та клінічних колах. Так, після початкового агресивного

ПСА-тестування у популяції США, і як наслідок, зниження смертності від РПЗ, US Preventive Services Task Force (USPSTF) затвердила рекомендації, які були адаптовані Американською Асоціацією Урології (AUA), проти широкого застосування ПСА-скринінгу, що мало наслідком зростання частоти виявлення захворювання на пізній стадії (збільшення кількості пацієнтів з метастатичним РПЗ на 6%) [26,27]. При порівнянні систематичного та опортуністичного ПСА-скринінгу, для першого було притаманне надмірне діагностування РПЗ при зниженні смертності, а для другого – більш часте надмірне діагностування із незначною перевагою у показниках виживання [28]. Слід зазначити, що маркер ПСА є не раково-, а простатоспецифічним, що не забезпечує ефективну диференційну діагностику із доброякісними захворюваннями простати [29]. Чутливість ПСА у виявленні РПЗ також є субоптимальною: у майже кожного 4-го чоловіка із нормальним рівнем даного маркеру виявлявся злоякісне новоутворення простати. Так, за даними Thompson et al., при рівнях ПСА від 1,1 до 2 нг/мл, ризик наявності у пацієнта РПЗ складав 17%, а при рівнях 3,1-4 нг/мл вже 26,9% [30]. Рекомендовані Європейською Асоціацією Урології (EAU) та AUA додаткові діагностичні маркери РПЗ, такі, як PCA3 та TMPRSS2:ERG не є доступними на теренах України, та окрім цього, поодиначі вони також не забезпечують високих показників діагностичної ефективності [31,32]. Представлений Fujita et al. аналіз вказав на специфічність, що не перевищувала 33% для згаданих вище маркерів у виявленні агресивного РПЗ. Спектр інших потенційних рідинних маркерів РПЗ, таких як HOXC6, TDRD1, DLX16, мікро РНК (міР)-107, міР-574-3р, міР-2056 міР-1825 та ряд інших молекулярних сполук, не продемонстрував достатньо високих показників чутливості та специфічності у виявленні РПЗ і не є рекомендований жодною із професійних організацій [33–38,38–47]. В світлі останніх наукових даних, перспективними потенційними маркерами в контексті диференціації РПЗ від доброякісних утворень простати є щільність ПСА (щПСА) периферичної зони (щПСАпр) та перехідної зони (щПСАпх) простати, однак, вони ще недостатньо вивчені [48–50].

Трансректальна або трансперитоніальна пункційна біопсія простати (ПБП) під УЗД контролем на сьогодні є єдиним методом верифікації діагнозу РПЗ на доопераційному етапі [51]. Відомо, що виконання даного інвазійного методу дослідження з потенційними геморагічними та запальними ускладненнями, у ряді випадків не дозволяє із достатньою точністю проводити виявлення злоякісних утворень простати, внаслідок ряду можливих помилок, а саме: а) систематична ПБП може випадково ідентифікувати клінічно незначимий РПЗ (кнРПЗ), тобто згідно номенклатури Society of Urological Pathology (ISUP) класифікований як Gleason score (GS) <7 або ISUP grade 1; б) систематична ПБП може призводити до некоректної оцінки ризику, занижуючи реальні об'єм чи GS (ступінь) клінічно значимого РПЗ (кзРПЗ), тобто  $GS \geq 7$  або  $ISUP\ grade \geq 2$ ; в) первинна систематична біопсія може не виявити присутній кзРПЗ [52,53]. Так, за даними King et al., при виконанні систематичної ПБП із подальшим співставленням із результатами радикальних простатектомій, точний збіг за шкалою Глісона був досягнутий лише у 57% випадків порівняно із середнім значенням об'єднаної бази даних всього 42% ( $P = 0,055$ ) [53]. Більш того, доведено, що виконання стандартної систематичної ПБП є асоційоване із високим відсотком хибно-негативних результатів який сягає 30% [54–56], що у свою чергу тягне за собою виконання повторних, чи навіть багаторазових біопсій при збереженні клінічної підозри на РПЗ, що є значним тягарем для хворого та системи охорони здоров'я. З огляду на субоптимальну діагностичну ефективність ПБП, в останні роки було запропоновано низку додаткових діагностичних заходів, які розглянуті у наступному підрозділі.

Відомо, що ультразвуковий метод є недорогим та безпечним методом у виявленні ДГПЗ і сьогодні все ще широко застосовується спеціалістами у спробах виявлення РПЗ. Однак, згідно рекомендації із раку простати EAU, які були опубліковані в 2021 р., зазначено, що стандартне трансректальне УЗД (ТРУЗД) не є надійним при виявленні РПЗ, а діагностичне значення ПБП з додаткових точок, проведених при виявленні гіпоехогенних ділянок на УЗД-

зображеннях є незначне [57–59]. Так, ґрунтуючись на 25-річному досвіді застосування ТРУЗД для виявлення РПЗ (n= 5678), в своїй роботі Maricic et al. продемонстрували, що верифікований біопсією РПЗ був виявлений за допомогою УЗД у лише 30,34% пацієнтів, тоді як чутливість методу склала лише 50,87% [60]. За даними Chen et al., використання ТРУЗД для місцевого стадіювання РПЗ не відповідає сучасним стандартам онкоурології: точність діагностики даного методу для оцінки екстракапсулярного поширення неопроцесу з простати коливається від 37% до 85% і залежить від досвіду клініциста у проведенні та інтерпретації дослідження [61]. Новітня методика УЗД HistoScanning - HistoScanning™ що полягає у оцінці тканини передміхурової залози за допомогою ультразвукової інформації про зворотне розсіяння, з метою локалізації раку, обсягу пухлини та оцінки екстрапростатичного поширення [62], також не змогла зарекомендувати себе як точний метод діагностики РПЗ. Згідно результатів мета-аналізу Morozov et al., опублікованому в 2021 р., який базований на 10-річному досвіді застосування HistoScanning, чутливість і специфічність цієї методи у виявленні РПЗ склали всього 0,2 (95% довірчий інтервал, ДІ: 0,19-0,21) та 0,12 (95% ДІ: 0,11-0,13) відповідно, а площа під кривою – area under the curve (AUC) – 0,12 [63]. В останні роки, нові сонографічні методи, такі як мікродоплерографія, контрастно-посилене УЗД та мікро-ультразвук високої роздільної здатності, продемонстрували перспективні попередні результати у виявленні РПЗ, як окремі методи, так і в поєднанні з так званим „мультипараметричним УЗД”. Однак дані засоби все ще мають обмежену клінічну придатність через відсутність стандартизації, широкомасштабної оцінки варіабельності між УЗД-спеціалістами та низьку точність при розташуванні пухлини в перехідній зоні простати [64–66].

Згідно результатів чисельних сучасних досліджень, крос-секційні методи обстеження, такі як мультидетекторна спіральна контрастно-посилена КТ та контрастно-посилена МРТ відіграють провідну роль у виявленні та локальному



стадіюванні онкологічних захворювань. Однак, відомо, що можливості КТ у виявленні локалізованого РПЗ є значно обмеженими. Оскільки місцеве прогресування пухлини залишається вирішальним прогностичним фактором, КТ не призначена для оцінки стадії РПЗ через недостатню ефективність візуалізації вогнищ всередині залози та погану візуалізацію її зональної структури та анатомічної капсули [67]. Так, у роботі Jia et al., доведено, що при порівнянні результатів КТ безпосередньо з результатами біопсії, чутливість у виявленні даного захворювання становить лише 63,64% (95% ДІ: 30,79-89,07%), тоді як прогностична цінність негативного результату - *negative predictive value* (NPV) складає усього 55,56% (95% ДІ: 21,2-86,3%) [68]. Застосування додаткових поглиблених технік аналізу зображень контрастно-посиленої КТ, таких як перфузія, за даними дослідження Luczynska et al., дозволяло отримати додаткову цінну інформацію при диференціюванні РПЗ від нормальних тканин простати: такі показники перфузії, як кровотік, об'єм крові, площа проникності та середній час проходження суттєво відрізнялись при вимірюванні в неопластичних та здорових тканинах ( $p = 0,011$ ). Однак, результати даного дослідження є лише початковими, а вибірка хворих – відносно невеликою [67]. В подібній роботі дослідників Beer et al., які аналізували діагностичну точність 4D перфузійної контрастно-посиленої КТ та мультипараметричної МРТ (мпМРТ) у виявленні РПЗ для планування радіотерапії, частота виявлення пухлини за допомогою КТ коливалась від 57% до 78%, і була значно нижчою за МРТ (85,2%) [69]. Доведена висока ефективність МРТ у локальному стадіюванні РПЗ: у дослідженні Grivas et al., МРТ мала високу точність діагностики інвазії сім'яних міхурців (ІСМ) за даними гістопатології, що надало додаткову цінність клінічним моделям прогнозування ІСМ на основі таблиць Partin [70]. На жаль, в Україні, в деяких медичних установах, КТ все ще застосовується як основний метод виявлення та стадіювання РПЗ, що є неприпустимим в умовах сучасної уроонкології.

Не зважаючи на значний поступ у діагностиці РПЗ, виявлення і диференційна діагностика метастатично уражених лімфовузлів залишається

значною клінічною дилемою у значній кількості випадків. Контрастно-посилена КТ черевної порожнини та МРТ, зокрема при використанні T1-зважених зображень (T1-33) та T2-33, опосередковано дозволяють оцінити наявність інвазії регіонарних лімфатичних вузлів за допомогою оцінки їх діаметра та морфології. Однак, розмір неметастатичних лімфатичних вузлів сильно варіюється і може перекриватись із розміром вторинно уражених вузлів. Зазвичай вузли розміром за короткою віссю  $> 8$  мм в ділянці тазу і  $> 10$  мм поза тазом вважаються метастатично ураженими. Зниження цих порогів покращує чутливість, але зменшує специфічність. Більше того, неметастатичні вузли можуть бути збільшені внаслідок реактивної гіперплазії. Як результат, поріг ідеального розміру залишається незрозумілим [71]. За даними Zarzour et al., у виявленні метастатичних лімфатичних вузлів КТ демонструвала невисоку чутливість – 42% та специфічність 82%, при застосуванні ж МРТ ці показники були еквівалентними і складала чутливість всього 39% та специфічність 82%, [72]. У багатоцентровій базі даних, яка налічувала 1091 пацієнта, яким була виконана тазова лімфодисекція під час радикальної простатектомії, чутливість та специфічність КТ становили 8,8% та 98% відповідно [73], що є субоптимальним в контексті точної діагностики метастатичного ураження лімфовузлів.

Оскільки КТ та МРТ не демонструють достатньої чутливості для безпосереднього виявлення позитивних (метастатично уражених) лімфовузлів, рядом науковців були запропоновані номограми, що поєднують клінічні та біопсійні дані (наприклад, номограми, розроблені Меморіальним центром раку Слоун-Кеттерінга – MSKCC, Briganti та Gandaglia), які можуть бути використані для ідентифікації пацієнтів з вищим ризиком інвазії вузлів, і яких слід розглянути для проведення лімфодисекції [74–77]. Водночас, загалом інструменти здатні лише опосередковано прогнозувати ризик метастатичної інвазії лімфовузлів при РПЗ, демонструючи далеку від 100% точність. Так, при зовнішній валідації номограми Briganti, AUC складала 79% при наявності помилок калібрування [77].

Гібридні модальності, такі як позитронна емісійна томографія (ПЕТ)-КТ чи ПЕТ-МРТ здати надати цінну інформацію щодо наявності метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів та відділених метастазів при РПЗ [78–81]. Водночас, внаслідок обмеження роздільності ПЕТ-зображення, чутливість даного методу у виявленні метастатичних лімфовузлів розміром до 5 мм є низькою [82]. В дослідженні Wu et al., чутливість та специфічність ПЕТ-КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA у виявленні вторинного ураження лімфовузлів при РПЗ складала 65% (95% ДІ: 49–79%) та 94% (95% ДІ: 88–97%) відповідно, в той час коли ці показники для МРТ становили 41% (95% ДІ: 26–57%) та 92% (95% ДІ: 86–95%) відповідно [83]. Однак, результатом проведення ПЕТ-КТ є суттєве променеве навантаження на пацієнта (внаслідок поєднаної дії X- та  $\gamma$ -променів), що здатне спровокувати розвиток радіаційно-індукованого раку [84–86]. Так, Schumann et al., спостерігали ушкодження ДНК лейкоцитів крові у хворих на РПЗ, які пройшли обстеження ПЕТ-КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA [87]. За даними масштабного дослідження Mathews et al. ( $n=10,9$  мільйонів осіб), виконання лише одного КТ-обстеження із середньою ефективною дозою опромінення 4,5 мЗв, підвищувало ризик виникнення радіаційно-індукованого раку різних органів на 24% у порівнянні з особами, які ніколи не проходили дане обстеження [88], середня ж ефективна доза при проведенні ПЕТ-КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA на одного хворого складає 3,54 мЗв [89]. Додатковим обмеженням до застосування ПЕТ-КТ є відсутність можливості виконання сканування із даним радіофармпрепаратом в Україні на момент написання цієї роботи, а також мала забезпеченість закладів охорони здоров'я необхідним устаткуванням для дослідження. Частково вирішити питання в контексті діагностична вартість/опромінення хворого, могли б гібридні системи ПЕТ-МРТ [90], але вони на сьогодні все ще недоступні в нашій державі.

### 1.3 Сучасний погляд на роль МРТ у діагностиці раку передміхурової залози

Згідно рекомендацій EAU, AUA, ряду інших професійних міжнародних організацій та за даними чисельних наукових робіт, мпМРТ є найбільш інформативним методом дослідження, яке дозволяє найбільш точно виявляти та стадіювати РПЗ [91–93]. Так, за даними Johnson et al., кореляційний аналіз із зразками тканин після радикальної простатектомії, результати якого опубліковані у 2019 р. у провідному виданні European Urology показав, що МРТ має хорошу чутливість для виявлення та локалізації раку ISUP > 2, особливо, коли їх діаметр більше 10 мм, більшість (61,1%) не виявлених ділянок ураження були невеликими, а саме  $\leq 1$  см [94].

Рядом ґрунтовних досліджень доведено, що проведення МРТ перед таргетованою ПБП (МРТ-ТПБП) здатне покращити виявлення РПЗ ступеню ISUP  $\geq 2$  порівняно із виключно систематичною біопсією [51,95,96]. У мета-аналізі на основі рандомізованих контрольованих досліджень, обмежений біопсія-наївними пацієнтами з позитивним результатом МРТ, виявив, що МРТ-ТПБП значно краще здатна виявляти пухлини ISUP > 2, ніж систематична біопсія (різниця ризику: -0,11; 95% ДІ: -0,2 до 0,0;  $p=0,05$ ), в тому числі у проспективних когортних дослідженнях (різниця ризику: -0,18; 95% ДІ: -0,24 до -0,11;  $p<0,00001$ ), та в ретроспективних когортних дослідженнях (різниця ризику: -0,07; 95% ДІ: -0,12 до -0,02;  $p=0,004$ ) [95]. У іншому проспективному багатоцентровому дослідженні PRostate Evaluation for Clinically Important Disease: Sampling Using Image-guidance Or Not? (PRECISION) автори оцінювали діагностичну ефективність МРТ-ТПБП у біопсія-наївних пацієнтів. В результаті, частота виявлення РПЗ ISUP ступеня > 2 була значно вищою у чоловіків, яким призначили таргетовану біопсію (38%), ніж у тих, кому була виконана лише систематична біопсія (26%,  $p = 0,005$ , коефіцієнт виявлення 1,46), що було конкордантним до висновків наведеного вище мета-аналізу [96]. Результати мета-аналізу Cochrane, досліджень MRI-FIRST та 4M trial свідчать про те, що

абсолютна додана діагностична вартість МРТ-ТПБП для виявлення утворень простати ISUP ступеня > 2 вища, ніж при систематичній біопсії (таблиця 1.1) [51,57,58].

Таблиця 1.1

Абсолютні значення доданої діагностичної вартості таргетованих та систематичних біопсій простати для виявлення РПЗ ISUP ступенів > 2 та > 3

Ступінь за ISUP		ISUP $\geq$ 2			ISUP $\geq$ 3		
		Cochrane мета- аналіз [51]	MRI- FIRST [58]	4M trial [57]	Cochrane мета- аналіз [51]	MRI- FIRST [58]	4M trial [57]
<b>Біопсія- наївні хворі</b>	Додана вартість МРТ-ТПБП	6.3% (4.8- 8.2)	7.6% (4.6- 11.6)	7.0%	4.7% (3.5- 6.3)	6.0% (3.4- 9.7)	3.2%
	Додана вартість систе- матичної біопсії	4.3% (2.6- 6.9)	5.2% (2.8- 8.7)	5.0%	2.8% (1.7- 4.8)	1.2% (0.2- 3.5)	4.1%
	Загальна поширеність	27.7% (23.7- 32.6)	37.5% (31.4- 43.8)	30%	15.5% (12.6- 19.5)	21.1% (16.2- 26.7)	15%
<b>Після попе- редньої негативної біопсії</b>	Додана вартість МРТ-ТПБП	9.6% (7.7- 11.8)	-	-	6.3% (5.2- 7.7)	-	-
	Додана вартість систе- матичної біопсії	2.3% (1.2- 4.5)	-	-	1.1% (0.5- 2.6)	-	-

	Загальна поширеність	22.8% (20.0-26.2)	-	-	12.6% (10.5-15.6)	-	-
--	----------------------	----------------------	---	---	----------------------	---	---

Умовні позначення: ISUP - Society of Urological Pathology; МРТ-ТПБП – МРТ-таргетована пункційна біопсія простати

Однак, не дивлячись на важливу роль мпМРТ у підвищенні ефективності таргетованої ПБП, у згаданому Cochrane мета-аналізі, який порівнював мпМРТ із систематичною біопсією простати (> 20 точок) у біопсія-наївних хворих, та у таких, кому ПБП проводили повторно, МРТ демонструвала чутливість 91% (95% ДІ: 83-95) та специфічність лише 37% (95% ДІ: 29–46) при виявленні РПЗ ISUP> 2. Водночас, для пухлин простати ISUP ступеня> 3, чутливість та специфічність мпМРТ становили 95% (95% ДІ: 87-99) та усього 35% (95% ДІ: 26-46), відповідно [51].

Ще однією, і вірогідно із найбільших проблем застосування мпМРТ для виявлення раку простати, є невисока чутливість при ідентифікації пухлин 1-го ISUP ступеня (GS 6), тобто кнРПЗ. Так, дослідженні Bratan et al., мпМРТ ідентифікував менше 30% раку ISUP 1 ступеня об'ємом <0,5 см<sup>3</sup>, виявленого в гістологічних зразках після радикальної простатектомії [97]. В іншому дослідженні, де використовувались результати систематичної біопсії простати в якості еталонного стандарту, мпМРТ мала чутливість 70% (95% ДІ: 59–80) та специфічність 27% (95% ДІ: 19–37) при виявленні РПЗ ISUP 1 ступеня [51].

Ймовірність виявлення злоякісної пухлини за допомогою мпМРТ початково стандартизували за допомогою 5-бальної шкали Likert, але сьогодні така оцінка виконується у відповідності до системи Prostate Imaging – Reporting and Data System (PI-RADS), тобто зображення передміхурової залози - система звітування та даних, яка була запропонована та введена American College of Radiology (ACR), European Society of Urogenital Radiology (ESUR) та AdMeTech Foundation [98,99].

Не зважаючи на нещодавнє удосконалення системи PI-RADS до версії 2.1 [100], проведення оцінки підозрілої на РПЗ ділянки простати далеко не у всіх випадках дозволяє точно прогнозувати кЗРПЗ чи його спростувати. В той час, коли при оцінці за PI-RADS 4 та 5 балів, вірогідність наявності кЗРПЗ є високою і дуже високою відповідно, що розглядається як показ до проведення ПБП, оцінка PI-RADS 3, що означає проміжний результат, ставить під сумнів доцільність проведення цього інвазивного діагностичного тесту, оскільки, у значній частині випадків діагноз РПЗ гістологічно не верифікується, натомість виявляються зміни характерні для ДГПЗ чи хронічного простатиту.

Так, у великому нещодавньому дослідженні Wadera et al., категорія PI-RADS 3 включала 3282 пацієнтів, серед яких РПЗ було виявлено лише у 23,5% (98% ДІ: 18,0-29,6) [101]. У мета-аналізі проведеному Barkovich et al., на основі 13 досліджень із залученням чоловіків із підозрою на РПЗ чи підтвердженим за допомогою ПБП раком простати, середні показники прогностичної цінності позитивного результату, positive predictive value (PPV) для ступеню раку ISUP>2 при оцінці за системою PI-RADS 3, 4 та 5 становили всього 12%, 48% та 72% відповідно, зі значною неоднорідністю серед досліджень (таблиця 1.2) [102].

Таблиця 1.2

Частка виявленого РПЗ за групами ISUP та оцінкою за PI-RADS [102]

Бал за PI-RADS	Загальна кількість підозрілих ділянок простати	РПЗ ISUP 1	РПЗ ISUP 2	РПЗ ISUP 3	РПЗ ISUP $\geq$ 4
3	707	14% (9,4–18,7)	9,3% (4,3–14,1)	1,5% (0,05–3)	0,7% (0–1,6)
4	886	21% (13,0–28,9)	29,7% (13,9–45,5)	7,7% (3,4–12)	10,8% (5,7–15,9)
5	495	12% (5,3–18,7)	33,5% (8,0–59,0)	15,7% (6,4–25,1)	23% (8,2–37,9)

Умовні позначення: ISUP - Society of Urological Pathology

Вище описана клінічна дилема стосовно доцільності проведення ПБП при оцінці підозрілої ділянки простати як PI-RADS 3 на сьогодні не є вирішеною. Для уникнення непотрібних біопсій простати була запропонована тактика підвищення порогу їх виконання виключно при балах за PI-RADS 4 та 5: згідно результатів дослідження Drost et al., підвищення такого порогу до PI-RADS > 4 дозволило уникнути 59% (95% ДІ: 43-78) усіх біопсій, не виявляючи 28% (95% ДІ: 14-48) усіх ступенів РПЗ ISUP> 2 в той час, коли поріг PI-RADS > 3 дозволяв уникнути 30% (95% ДІ: 23-38) усіх біопсій, не виявляючи при цьому 11% (95% ДІ: 6-18) усіх ступенів раку простати ISUP> 2 [51]. Як впливає із наведених даних, відсоток невиявлених кзРПЗ у першому випадку є високим, і отже, не прийнятним в умовах сучасної медицини.

З метою підвищення частоти виявлення кзРПЗ при PI-RADS 3 ураженнях, авторським колективом на чолі з Giambellusa нещодавно була проведена оцінка ролі текстурного аналізу на основі даних мрМРТ простати. Аналіз 46 уражень PI-RADS 3 (є 58,7% відсутній РПЗ та у 41,3% наявний РПЗ) виявив 9 та 6 незалежних параметрів текстур МРТ-зображень на T2-33 та картах вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД) відповідно, які суттєво корелювали з кінцевими гістопатологічними результатами і що дозволило отримати точність у виявленні кзРПЗ в діапазоні AUC від 0,749 до 0,817 [103]. Однак, вибірка пацієнтів в згаданому дослідженні була відносно невеликою, а запропонована модель не валідована. У роботі опублікованій в 2020 р. в провідному виданні European Radiology, Kan et al. представили модель на основі машинного навчання, яка на більшій вибірці (n=287) продемонструвала подібні показники точності тесту у розрізненні доброякісних від злоякісних уражень простати при оцінці PI-RADS 3: AUC складала від 0,771 до 0,832, що не є бездоганним тестом. Більш того, при зовнішній валідації модель мала специфічність усього 50% [104].

Більш обнадійливими є результати дослідження Luis та колег, опублікованого того ж року в Urologic Oncology, згідно результатів якого, при ураженні PI-RADS 3 та показнику щПСА > 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup> частота гістологічно



верифікованого кЗРПЗ була достовірно вищою порівняно із частотою при значенні даного маркера  $\leq 0,15$  при такій же оцінці за PI-RADS (62,5% та 17,8% відповідно). Однак, навіть додавання показнику щПСА до комплексної оцінки уражень PI-RADS 3 для виявлення кЗРПЗ не дозволило отримати специфічність цієї невалідованої моделі понад 86,9%, а NPV складала усього 62,5% [105]. Рядом інших авторів було проведення вивчення ролі щПСА у виявленні кЗРПЗ у хворих із негативними результатами мПМРТ, що вказує на значний діагностичний потенціал даного показника, та опосередковано маркерів на його основі – щПСАпр, щПСАпх, які є недостатньо вивченими в цьому контексті (таблиця 1.3) [57,106–111].

Таблиця 1.3

Вплив щільності ПСА на показники виявлення кЗРПЗ у пацієнтів з негативними результатами МРТ

Дослідження	Дизайн	К-ть хворих	К-ть точок при біопсії	Визначення кЗРПЗ	Частота виявлення кЗРПЗ
Washino, et al. 2017 [106]	Ретро-спективне	n = 288	14	ISUP $\geq 2$	PI-RADS 1-2: 0% якщо щПСА $< 0,15$ , 20% якщо щПСА = $0,15-0,29$ , 30% якщо щПСА $\geq 0,3$
Distler, et al. 2017 [107]	Ретро-спективне	n = 1,040	24	ISUP $\geq 2$	PI-RADS 1-2: 11% якщо щПСА $\leq 0,15$ , 33% якщо щПСА $> 0,15$ PI-RADS 1-2: 7% якщо щПСА $\leq 0,15$ , 27% якщо щПСА $> 0,15$

Hansen, et al. 2017 [108]	Ретро-спективне	n = 514	24	ISUP $\geq$ 2	Likert 1-2: 9% якщо щПСА $\leq$ 0,10, 9% якщо щПСА $\leq$ 0,2, 29% якщо щПСА $>$ 0,2
Hansen, et al. 2018 [109]	Ретро-спективне	n = 807	24	ISUP $\geq$ 2	PI-RADS 1-2: 10% якщо щПСА $<$ 0,10, 21% якщо щПСА = 0,1-0,2, 33% якщо щПСА $>$ 0,2
Oishi, et al. 2019 [110]	Ретро-спективне з проспективним аналізом бази даних	n = 135	12	ISUP $\geq$ 2	щПСА $<$ 0,10: 15% щПСА $<$ 0,15: 20% щПСА $>$ 0,15: 29%
Boesen, et al. 2019 [111]	Ретро-спективне з проспективним аналізом бази даних	n = 808	10	ISUP $\geq$ 2	PI-RADS 1-2: 3% якщо щПСА $<$ 0,10, 5% якщо щПСА $<$ 0,15, 5% якщо щПСА $<$ 0,2, 32% якщо щПСА $\geq$ 0,2
Van der Leest, et al. 2019 [57]	Проспективне	n = 626	24	ISUP $\geq$ 2	PI-RADS 1-2: 1,3% якщо щПСА $<$ 0,10, 2% якщо щПСА $<$ 0,15

Умовні позначення: кзРПЗ - клінічно значимий рак передміхурової залози;

ISUP - Society of Urological Pathology; щПСА – щільність ПСА

Як чітко випливає із наведених вище даних, сценарій отримання негативного результату ПБП при позитивному чи негативному результаті

мпМРТ, при існуванні у пацієнта кЗРПЗ, не є рідкістю в клінічних умовах, що зумовлено недосконалістю існуючих методів діагностики. На даний час в наукових та клінічних колах все ще не існує єдиного погляду на прогностичні фактори, які є пов'язані із необхідністю повторної ПБП у хворих із негативним результатом первинної біопсії. Так, в результаті 10-річного спостереження за пацієнтами із первинною негативною біопсією, Ploussard et al., виявив, що ризик ребіопсії при РПЗ не корелював з віком, але суттєво збільшувався більш ніж удвічі у випадках рівню ПСА > 6 нг/мл, щПСА > 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, відношення вільного до загального ПСА (% fПСА) <15% та/або об'ємі простати <50 мл. Однак, обмеженням дослідження було відсутність контролю над відсутністю РПЗ та кінетики та ПСА у чоловіків, не підданих ребіопсії [112]. З широким застосуванням мпМРТ в останні роки для діагностики РПЗ, науковцями проводились поодинокі спроби вивчення показників на основі даних МРТ-зображень, асоційованих із ризиком повторних біопсій після негативних первинних ПБП. Зокрема, Huang та колегам у своєму дослідженні вдалось з'ясувати, що серед пацієнтів з позитивною повторною біопсією передміхурової залози (n = 75), вищий баз за системою PI-RADS був суттєво і незалежно пов'язаний із збільшенням балу за шкалою Глісона (p = 0,020) та клінічною T-стадією (p <0,001). На основі отриманих даних авторами було створено номограму передбачення існування кЗРПЗ на повторній біопсії, яка окрім даних МРТ включала вік, рівень ПСА, результати пальцевого ректального дослідження (ПРД) та об'єм простати і демонструвала AUC 0,927, що є обнадійливим показником. Проте, дослідження має чисельні вади, які можуть значно впливати на результат та клінічне застосування методики, серед яких його ретроспективний характер, відносно невелика вибірка хворих і те, що дана номограма все ще не є зовнішньо валідована [113].

Безперечною перевагою проведення МРТ у хворих на РПЗ є відсутність будь-якого променевого навантаження та пов'язаних із цим негативних наслідків [114]. Невід'ємним компонентом мпМРТ при скануванні простати, згідно

рекомендацій PI-RADS, є послідовність динамічного контрастного посилення (ДКП), поруч із такими послідовностями, як T2-ЗЗ, дифузійно-зваженими зображеннями (ДЗЗ) та ВКД-картами генерованими на основі ДЗЗ [115–117]. Основною функцією T2-ЗЗ є забезпечення чіткої анатомічної інформації, що досягається завдяки хорошому тканинному контрасту МРТ та чіткій зональній диференціації передміхурової залози на МРТ-зображеннях, що є важливим при виявленні пухлинного процесу, особливо в перехідній зоні простати, а також для стадіювання неопроцесу [118–120]. ДЗЗ, є морфо-функціональними МР-зображеннями, що засновані на вимірюванні випадкового броунівського руху молекул води в межах вокселя тканини, який зазвичай є обмежений (рестрикція дифузії) у тканинах із високою клітинною щільністю, таких, як РПЗ, що може бути візуалізовано і сприяє його виявленню, зокрема у периферичній зоні. ВКД, що генерується на основі ДЗЗ є кількісним відображенням дифузії і зазвичай є зниженим при злоякісних новоутвореннях простати [121–125]. Послідовність ДКП, яка проводиться після болюсного внутрішньовенного введення парамагнетичного контрасту (наприклад, гадотерової кислоти), дозволяє оцінити наявність такої характерної для РПЗ ознаки, як раннє накопичення (wash-in) та раннє виведення (wash-out) контрастної речовини із тканин новоутворення (третій тип кривої динамічного контрастування) [126–130].

Хоча донедавна, проведення МРТ із ДКП вважалось цілком безпечною діагностичною процедурою, в світлі сучасних наукових досліджень стало відомо, що застосування згаданих парамагнетичних контрастів не позбавлено потенційних серйозних ускладнень. У пацієнтів із порушеною функцією нирок (при швидкості клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>) та проведенням МРТ з ДКП із гадоліній-вмісними речовинами, є підвищений ризик розвитку нефрогенного системного фіброзу (НСФ) – прогресуючого мультиорганного фіброзуючого захворювання, яке є виснажливим для пацієнта та важко піддається лікуванню [131–133]. І хоча, погляди на відношення ризику розвитку даного укладення до потенційної цінності отриманої діагностичної інформації,

розбігаються в сучасних медичних колах [134], очевидно є тенденція до мінімізації використання послідовності ДКП з огляду на вище згадані дані [135–137].

Враховуючи, що РПЗ найчастіше діагностується у популяції чоловіків старшого віку (6 з 10 випадків у чоловіків старше 65 років), в якій порушення функції нирок не є рідкісним явищем [138], уникнення ризику розвитку НСФ у хворих із підозрою на злоякісне новоутворення простати, і які проходять МРТ-сканування, є важливим питанням сучасної урології. З огляду на це, рядом науковців був запропонований метод МРТ-сканування простати без застосування послідовності ДКП – біпараметрична МРТ (бпМРТ), компонентами якої є дві послідовності – T2-33, ДЗЗ (включно із картами ВКД, що генеруються із ДЗЗ). Станом на час написання даної роботи, єдиного погляду клініцистів та науковців на доцільність та ефективність застосування баМРТ у діагностиці РПЗ не існує, натомість, дана тема пов'язана із контрверсіями [139–145]. Так, за даними Palumbo et al., в більшості випадків застосування бпМРТ є достатнім у якості негативного тесту щодо РПЗ, або для точного визначення ступеня агресивності ураження, особливо у випадку більшого розміру новоутворення або при наявності основних характеристик злоякісної пухлини. Це відносить ДКП на другий план у діагностиці РПЗ, який обмежений вторинною оцінкою місця ураження для виявлення пухлини малого розміру або у випадку неспівбіжності даних обстежень [141]. Christophe et al., надали дані щодо порівняльної ефективності мпМРТ та бпМРТ у локальному стадіюванні РПЗ. Було виявлено, що застосування послідовності ДКП не збільшувало точність методу, яка для мпМРТ складала  $AUC=0,73$  (95% ДІ: 0,655–0,827) та для бпМРТ -  $AUC=0,76$  (95% ДІ: 0,681–0,846) [143]. В іншій невеликій роботі, Tamada et al., порівняли ефективність мпМРТ та бпМРТ у виявленні кзРПЗ. За їх даними чутливість була значно вищою у мпМРТ, ніж у бпМРТ ( $P < 0,001$ ), тоді як специфічність була значно вищою у бпМРТ, ніж у мпМРТ ( $P < 0,001$ ). В той же час точність методу була вищою при бпМРТ ніж при мпМРТ:  $AUC$  складала

0,823 проти 0,785 відповідно,  $P=0,035$  [140]. Згідно твердження Scialpi et al., застосування спрощеної системи PI-RADS – simplified PI-RADS (S-PI-RADS) на основі бпМРТ дозволяє приймати клінічне рішення щодо проведення біопсії при ураженнях категорії 3 шляхом вимірювання об'єму за допомогою еліпсоїдної формули [142]. Водночас, за даними Choi та колег, застосування бпМРТ перед біопсією дозволяло ефективно проводити стратифікацію ймовірності наявності кзРПЗ та уникати непотрібних ПБП [144]. Слід зазначити, що при уникненні застосування ДКП, вартість МРТ-дослідження зменшується близько вдвічі, що є важливим з точки зору уникнення економічної токсичності для пацієнта [146], а також оптимізації витрат на охорону здоров'я з боку держави.

Не зважаючи на наведені вище оптимістичні результати досліджень, застосування протоколу бпМРТ для діагностики РПЗ підтримується далеко не усіма в клінічних та наукових колах. Так, Franco et al., навели аргументи проти використання бпМРТ, серед яких те, що для оцінки за системою PI-RADS v2 або v2.1 зміна на біпараметричний протокол не вплине на оцінку пухлин перехідної зони простати порівняно зі стандартним протоколом мпМРТ, але може значно негативно вплинути на оцінку периферичної зони, звідки походить більшість злоякісних новоутворень простати [139,147].

У клінічних настановах PI-RADS Американського коледжу радіології, які є основним документом щодо МРТ простати, застосування ДКП розглядається як «страхувальна сітка», яка може надати цінні дані при діагностиці кзРПЗ розташованого як в перехідній, так і в периферичній зонах простати. Водночас, керівним комітетом даних настанов зазначається, що вітаються подальші дослідження у напрямку застосування бпМРТ з метою:

- 1) елімінації побічних явищ пов'язаних із акумуляцією гадолінію в тканинах, такими як НСФ;
- 2) скорочення часу обстеження;

3) зменшення витрат, можливо, що призведе до збільшення доступності та використання МРТ до біопсії у чоловіків із підозрою на рак простати [116,148].

#### **1.4 Потенційні променеві біомаркери раку передміхурової залози на основі даних МРТ**

У зв'язку із значною кількістю хибно-негативних результатів та інвазійністю ЧПБ, потребою більш точної стратифікації пацієнтів із підозрою на РПЗ до відповідної групи ризику, та недосконаlostями у діагностиці РПЗ за допомогою МРТ, в останні роки увага науковців сфокусована на пошуку променевих маркерів на основі МР-даних, які б дозволили підвищити ефективність виявлення раку простати, диференціації його із доброякісними захворюваннями простати та неінвазійно прогнозувати ступінь диференціації пухлини за шкалою Gleason [149–152]. Серед спектру потенційних претендентів на роль променевого маркеру РПЗ на основі МРТ, за даними досліджень можна виділити декілька найбільш перспективних, які будуть розглянуті нижче. Рядом науковців був проведений текстурний аналіз зображень МРТ, внаслідок якого був виділений ряд параметрів із найбільшим діагностичним потенціалом щодо РПЗ. Так, Afshari et al., у ретроспективному дослідженні вивчали роль якісних та кількісних параметрів ДКП МРТ при РПЖ, стратифікованому загальною гістопатологією за шкалою Глісона (GS) та PI-RADS. Кількісні параметри фармакокінетики ДКП включали  $K_{trans}$  (коефіцієнт передачі обсягу припливу),  $K_{ep}$  (константа швидкості рефлюксу) і  $iAUC$  (початкова площа під кривою). Було виявлено, що серед вивчених показників,  $K_{trans}$  (0,43 проти 0,32) та  $iAUC$  (8,99 проти 6,9) для усіх пухлин,  $K_{trans}$  (0,43 проти 0,31) та  $iAUC$  (9 проти 6,67) для пухлин периферичної зони та  $iAUC$  (8,94 проти 7,42) для домінантної пухлини були вищими при пухлинах високого ступеню GS порівняно із низьким. Крім того,  $K_{trans}$  (0,51-0,34),  $K_{ep}$  (1,75-1,29) та  $iAUC$  (9,79-7,6) для усіх пухлин,  $K_{trans}$  (0,53-0,32),  $K_{ep}$  (1,81-1,26) та  $iAUC$  (9,83-7,34) для для пухлин периферичної зони і  $K_{ep}$  (1,79-1,17) та  $iAUC$  (11,3-8,45) для домінантної пухлини

суттєво зростали з вищим балом за PI-RADS. Такі початкові дані свідчили про певний потенціал кількісних параметрів фармакокінетики ДКП у диференціації GS, що однак, передбачало обов'язкове застосування контрастних речовин [153].

У нещодавньому дослідженні Xiong et al., уніваріативний аналіз показав, що рівень ПСА та ентропія на основі ВКД-карт осуттєво відрізняються між групами РПЗ високого та низького ступенів диференціації та демонструють вищі діагностичні значення при високих GS, AUC=82,0% та 80,0% відповідно. Логістична регресія та аналіз кривої робочої характеристики приймача – receiver operating characteristic (ROC) показали, що такі параметри, як kurtosis, skewness та entropy, отримані з карт ВКД, мають діагностичний потенціал для прогнозування РПЗ високого ступеню. Коли три дані параметри текстури були об'єднані в одну модель, площа під кривою ROC досягала максимуму (AUC = 84,6%; 95% ДІ: 0,758-0,935; P=0,000). Однак, кількість досліджуваних хворих була відносно невеликою, а прогностична модель не валідована [150].

За даними пілотного дослідження Zhang та співавторів, у якому вивчалась роль поєднання гістограмного аналізу ВКД об'єму дифузії пухлини (tDv) з клінічною інформацією для диференціації низькоякісних ( $GS \leq 6$ ) та високоякісних ( $GS \geq 7$ ) пухлин у хворих із РПЗ. В результаті, рівень ПСА та значення 10-го перцентиля ВКД tDv, визначені з різними порогами дифузії, суттєво відрізнялися між групами РПЗ  $GS \leq 6$  та  $GS \geq 7$  ( $P < 0,05$ ). Медіана ВКД tDv на основі порогу  $1,008 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с демонструвала найкращі показники (AUC = 0,86; 95% ДІ: 0,75-0,94), тоді як бінарна логістична регресія досягла 97,20% точність з AUC = 0,978 (95% ДІ: 0,929-0,997). Водночас, дослідження було проведене на невеликій кількості хворих, а визначення об'єму дифузії пухлини tDv не входить в стандартний протокол сканування простати, що значно утруднює широке практичне застосування даної методики [154]. В подібному дослідженні He et al., виявили, що при текстурному аналізі МРТ-зображень (зокрема T2-33 та ВКД), такі параметри, як kurtosis, energy, inertia найбільше корелювали із ступенем диференціації РПЗ, при цьому, ВКД-energy, T2-33-



energy та T2-33-кореляція показали задовільну діагностичну ефективність у прогнозуванні GS: AUC складала 84,6, 74,3 та 83,5% відповідно, а ВКД-energy показала відносно високу чутливість та специфічність (88,9 та 95,1 % відповідно). Водночас, дане дослідження також було проведено не відносно невеликій вибірці хворих із відсутністю валідації. Слід зазначити також складність виконання методу, що обмежувало б його практичне застосування [155].

В невеликому дослідженні Xie et al., де крім текстурного аналізу також було використане машинне навчання, діагностична ефективність алгоритму nearest neighbor (NNA) та support vector machine (SVM) була кращою, ніж random forests (RF) у навчальній когорті. AUC, чутливість та специфічність NNA становили 0,872 (95% ДІ: 0,750-0,994), 0,967 та 0,778, відповідно. При цьому AUC, чутливість та специфічність SVM становили 0,861 (95% ДІ: 0,732-0,991), 1 000 та 0,722 відповідно, що є обнадійливими показниками, однак, системи та програмне забезпечення для машинного навчання сьогодні знаходяться у лише стадії експериментальної розробки [156]. У своїй роботі із більшою кількістю хворих Gong et al., здійснили радіомний аналіз на основі зображень бпМРТ з метою неінвазійного прогнозування ступеню диференціації РПЗ. Було виявлено, що усі радіомні моделі показали достовірність у прогнозуванні GS ( $P < 0,001$ ). Між однопослідовними радіомними моделями (не валідованими), варіант на основі ДЗЗ досяг найбільш обнадійливих результатів з AUC 0,801 та 0,787, в той час, коли комбінація із T2-33 не надала кращих показників (AUC=0,788) [157].

На сьогодні доступна лише обмаль наукових даних стосовно ролі потенційних променевиx маркерів МРТ у диференціації метастатично уражених лімфовузлів при у хворих на РПЗ. Так, у роботі Gong et al., було надано обмежені дані про відмінності показників ентропії і гістограми ВКД ДЗЗ при позитивних та негативних лімфатичних вузлах при РПЗ, які склали  $3,95 \pm 0,41$  проти  $3,12 \pm 0,45$  та  $590 \pm 120$  проти  $837 \pm 142 \times 10^{-6}$  мм<sup>2</sup>/с відповідно,  $P < 0,01$ , причому,

перший мав більш високі показники точності –  $AUC=0,836$ , але посередню специфічність  $0,781$  [158].

Як відомо, лікування інгібіторами 5- $\alpha$ -редуктази (5-ARI) з приводу доброякісної гіперплазії простати завдяки механізму своєї дії, має значний вплив на тканини передміхурової залози, викликаючи апоптоз клітин епітелію, що призводить до зменшення розміру простати, зокрема, при тривалому застосуванні. Крім цього, за останніми даними фінастерид має певний вплив на васкуляризацію передміхурової залози [159,160]. В цьому контексті важливим і не достатньо вивченим питанням є вплив на виявлюваність та диференціювання РПЗ за допомогою потенційних променевиx маркерів МРТ у хворих, які раніше проходили лікування інгібіторами 5-ARI з приводу ДГПЗ. Так, в невеликому дослідженні Starobinets et al. ( $n=17$ ), було повідомлено, що результатом збільшення однорідності тканин передміхурової залози при доброякісних та злоякісних утвореннях низького ризику периферичної зони після прийому 5-ARI, була зменшена мінливість вимірювань МР після лікування. Дискримінація раку була нижчою при T2-зважених візуалізаціях, але вищою при функціональних показниках мпМРТ у когорті, яка отримувала 5-ARI, порівняно з контролем, що сприяло виявлюваності РПЗ. Однак, великою вадою даного дослідження є відсутність даних про перехідну зони простати, розрізнення РПЗ в якій є зазвичай значно важчим у порівнянні із периферичною зоною, незалежно від інших чинників [161]. На противагу цим даним, Kim et al., продемонстрували відсутність такого впливу при аналізі даних мпМРТ: не було значущих відмінностей у показниках виявлення РПЗ/кзРПЗ між групами 5-ARI та не-5-ARI ( $P > 0,05$ ) [162]. З огляду на такі розбіжності дане питання потребує поглибленого вивчення.

Згідно сучасних даних, нещодавно крибриформний суб-патерн росту РПЗ був виокремлений як незалежний прогностичний фактор ризику біохімічного рецидиву та метастазування [163–165]. В останні роки з'явилися поодинокі повідомлення про можливу роль суб-патерну росту РПЗ на його виявлюваність

за допомогою МРТ. На сьогодні існують лише декілька досліджень, в яких вивчали кореляцію між результатами МРТ та гістологічним варіантом суб-партерну РПЗ, але вони засвідчили суперечливі результати [166–168]. За даними Downes et al., основними суб-патернами РПЗ ступеню Gleason 3 були ущільнений, проміжний та розріджений, а для Gleason 4 (усі були згруповані) – великий крибриформний, внутрішньопотокова карцинома та малі крибриформні залози. Достовірні відмінності у виявленні РПЗ за допомогою лише даних Т2-ЗЗ МРТ (монопараметрична МРТ) спостерігали при ущільненому суб-партерні Gleason 3 порівняно із групою Gleason 4 ( $P < 0.0001$ ) [166]. На противагу цьому, за результатами дослідження Truong та колег, серед пухлинних вогнищ, що містили патерн Gleason 4, збільшення розміру пухлини та некрибриформна переважна архітектура були єдиними незалежними предикторами виявлення пухлини при багатofакторному аналізі ( $p=0,002$  та  $p=0,011$ , відповідно) [167]. Крім цього, дані дослідження були ретроспективними та не включали в себе групу із доброякісними захворюваннями простати та контрольну.

### Резюме

Підсумовуючи наведені у цьому розділі дані слід зазначити наступне: не зважаючи на сучасні діагностично-лікувальні алгоритми, захворюваність та смертність від РПЗ в Україні неспинно зростають, що свідчить про нагальну необхідність у їх оптимізації та пошуку нових, більш точних, неінвазійних та економічно доцільних засобів діагностики і прогнозування. Питання діагностичної ефективності бпМРТ порівняно із мпМРТ при діагностиці РПЗ залишається достеменно не вивченим. Серед спектру потенційних маркерів на основі кількісних параметрів МРТ-зображень, для неінвазійної діагностики ступеню диференціації РПЗ найбільшим потенціалом для вивчення володіє ВКД ДЗЗ, проте, необхідні дослідження з метою стандартизації методики сканування, статистичного аналізу даних із залученням достатньої кількості хворих, не лише

із злякисними, а із доброякісними захворюваннями простати та групи нормального контролю. Можливості КТ та МРТ у диференційній діагностиці позитивних та негативних лімфовузлів у хворих на РПЗ є суттєво обмеженими. Вірогідно, підвищити ефективність такого розрізнення здатне застосування ВКД ДЗЗ, однак, дане питання потребує ретельного вивчення. Доведено, що до 30% РПЗ може не візуалізуватись при мпМРТ. Вплив гістологічного патерну за Gleason на здатність мпМРТ виявляти РПЗ на сьогодні не є вивченим. Контroversійні наукові дані щодо впливу лікування 5-ARI на виявлюваність РПЗ при проведенні МРТ свідчать про необхідність подальших досліджень у даному керунку. Необхідне глибше дослідження взаємозв'язків даних МРТ із частотою повторних біопсій у хворих із підозрою на РПЗ, для виявлення найбільш несприятливих прогностичних факторів. Актуальним є вивчення діагностичної цінності щільності ПСА перехідної зони простати в комплексі з даними МРТ. Вищесказане обґрунтовує необхідність дослідження у напрямку вивчення ролі променевих маркерів на основі даних МРТ для підвищення ефективності діагностики, диференціації та прогнозування РПЗ.

Матеріали, викладені в розділі, висвітлені у друкованих працях:

1. Борис ЮБ, Воробець МЗ, Кобільник ЮС, Вітковський ВФ, Воробець ДЗ. Рак передміхурової залози: прогностичні фактори радикальної простатектомії. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;1/1:22–6.
2. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Воробець ДЗ, Мацькевич ВМ. Динаміка показників захворюваності та смертності на рак простати в Україні: сучасний стан проблеми. Праці Наукового товариства імені Шевченка Медичні науки. 2020;62[2]:80–6.  
<https://doi.org/10.25040/ntsh2020.02.06>
3. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Строй ОО, Воробець ДЗ, Дмитрів ВЯ, et al. Зв'язок частоти виникнення нетримання сечі у хворих

на рак простати після радикальної простатектомії, із довжиною резектованої мембранозної частини уретри за даними МРТ. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2020;47.

4. Кобільник ЮС, Мицик ЮО. Аналіз динаміки показників захворюваності та смертності на рак простати в Україні. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2020;48.
5. Kobilnyk YS, Mytsyk YO, Borzhievsky ATs, Vorobets DZ, Stroy OO, Lesniak OM, et al. Dynamics of prostate cancer rate and mortality in Ukraine: current state of the problem. Матеріали XVIII Міжнародного наукового Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств, Львів-Київ-Чікаго. 2020;74.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота проводилась на базі кафедри урології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, медичних центрів «Євроклінік», м. Львів, м. Івано-Франківськ, м. Ужгород впродовж 2017-2022 рр. і була виконана у відповідності до загальноприйнятих світових і вітчизняних норм здійснення досліджень у галузі біології і медицини, базованих на положенні ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.) та позитивним висновком комісії з питань етики наукових досліджень ЛНМУ імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 3 від 25.03.2019 р.). Порушень морально-етичних норм під час проведення дослідження не виявлено. Лабораторії, в яких виконані обстеження – сертифіковані.

У кожному конкретному випадку хворі або відповідальні особи давали письмову згоду на участь у науковому дослідженні. Діагностично-лікувальні заходи здійснювали за клінічним Протоколом Первинної, вторинної (спеціалізованої), екстреної, третинної (високоспеціалізованої), медичної допомоги Рак передміхурової залози, відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України, № 235 від 02.04.2014 р. [169], та настанов Європейської Асоціації Урології із раку простати від 2017-2021 рр [82].

Для фіксації, накопичення та збереження даних отриманих під час збору анамнезу, комплексного обстеження, пери-оперативних клінічних показників та післяопераційних результатів лікування, автором була створена електронна база даних на основі програмного забезпечення Microsoft Excel 2016, куди вносились

уся необхідна інформація. Усі прилади в процесі виконання дослідження пройшли метрологічну перевірку.

## **2.1 Клінічна характеристика досліджуваних хворих**

Наукову обробку клінічного матеріалу проведено особисто автором під керівництвом наукового керівника, професора кафедри урології ЛНМУ ім. Данила Галицького, доктора медичних наук, професора Мицика Ю.О. Дослідження було проведене в період з 2017 по 2022 рр. на основі опрацювання даних обстежень, результатів лікування та архівних даних МРТ та історій хворіб 850 хворих з патологією передміхурової залози.

В результаті ретельного аналізу бази даних, у дослідження увійшло 210 хворих. З них – 178 чоловіків із підозрою на РПЗ, які не приймали до включення в дослідження препарати 5-ARI, серед яких в результаті аналізу гістологічних заключень за даними ПБП, було виявлено наступний розподіл діагнозів: РПЗ було виявлено у 102 (57,3%) пацієнтів, ДГПЗ – у 70 (39,3%) пацієнтів та хронічний простатит (ХП) – у 6 (3,4%) хворих. Крім цього, в дослідження увійшло 20 пацієнтів із гістологічно верифікованим РПЗ та 12 пацієнтів із ДГПЗ, які до включення у дослідження проходили лікування препаратом групи 5-ARI – фінастеридом. У якості групи нормального контролю було використано МРТ-дані здорових волонтерів віком від 30 до 35 років (n=15), за умови дотримання у них усіх відповідних критеріїв включення, рисунок 21.

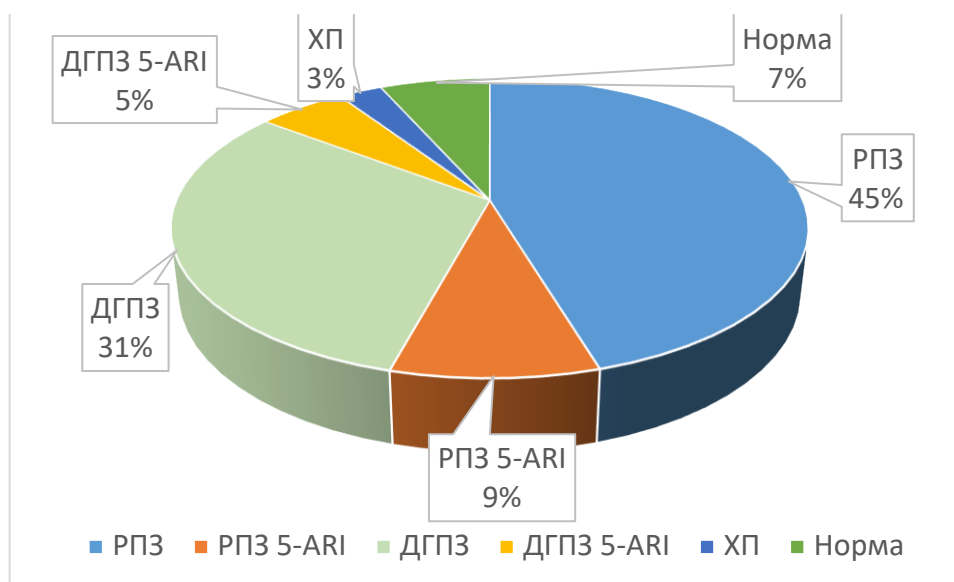


Рисунок 2.1. Розподіл гістологічних діагнозів у досліджуваних хворих

Клінічна характеристика хворих в залежності від діагнозу наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика досліджуваних хворих в залежності від діагнозу

Діагноз	N	Середній вік, р.	Середній ПСА, нг/мл
РПЗ	102	60,83±5,96	8,67±7,19
РПЗ + 5-ARI	20	61,11±4,78	4,33±3,23
ДГПЗ	70	60,71±6,25	5,15±1,07
ДГПЗ + 5-ARI	12	59,97±7,45	3,65±0,84
ХП	6	62,0±8,49	9,47±2,94
Норма	15	33,24±2,75	0,89±0,95

В залежності від клінічної T-стадії 122 випадки на РПЗ розподілялись наступним чином: T1c – 5 (4,1%) хворих, T2a – 42 (34,4%) хворих, T2b – 34 (27,9%) хворих, T2c – 22 (18,0%) хворих, T3a – 9 (7,4%) хворих, T3b – 10 (8,2%) хворих. Клінічні ознаки метастатично уражених лімфовузлів тазу (cN1)



спостерігались у 16 (13,1%) хворих. Клінічні ознаки метастатичного ураження кісток тазу (сM1) визначались у 12 (9,8%) хворих, рисунок 2.2.



Рисунок 2.2. Розподіл розподіл хворих на РПЗ в залежності від клінічної стадії

## 2.2 Методи дослідження

З метою оцінки стадіювання пухлинного процесу використовувалася класифікація РПЗ International Union Against Cancer (UICC) – TNM (Tumor, Node, Metastasis) перегляду 2017 року [170]. на основі Усім хворим проводили комплексне обстеження, на основі якого формувався клінічний діагноз: скарг хворого, анамнезу, ПРД, загальноклінічних лабораторних методів обстеження, рівнів загального та вільного ПСА в сироватці крові, УЗД та морфологічного дослідження. Для виявлення та локального стадіювання РПЗ проводили мпМРТ та бпМРТ простати (ділянка обстеження – весь таз) згідно описаної нижче методики. Спіральну мультidetекторну контрастно-посилена КТ та остеосцинтиграфію проводили для віддаленого стадіювання РПЗ, за стандартними методиками.

### 2.2.1 Загально-клінічні методи дослідження

Загально-клінічні дослідження включали визначення таких показників: у загальному аналізі крові – рівня лейкоцитів, еритроцитів, гемоглобіну,

лейкоцитарної формули, кількості тромбоцитів, ШОЕ; загальний аналіз крові на цукор; у загальному аналізі сечі – питомої ваги, рН, наявності, білка, лейкоцитів, еритроцитів, епітеліальних клітин, бактеріурії та інших патологічних домішок; у біохімічному аналізі крові – білкові фракції, рівні сечовини, креатиніну, глюкози, білірубину та електролітів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ ; в коагулограмі – протромбіновий час, протромбіновий індекс, загальний фібриноген, фібриноген «Б»; етаноловий тест, HbS Ag та RW. Вказані вище дослідження проводились за загальноприйнятими відомими методиками.

### 2.2.2. Мультипараметрична МРТ

Мультипараметрична МРТ простати проводилась із застосуванням апарату Signa HDxt 1,5T (General Electric<sup>®</sup>, США) та восьмиканальної котушки на базі медичних центрів «Євроклінік», м. Львів, м. Івано-Франківськ, м. Ужгород. Хворі за 5 годин до обстеження не вживали їжі. Звечора перед обстеженням в усіх випадках застосовувалась мікро-клізма (Мікролакс або аналогічна). Для виконання мпМРТ простати застосовували рекомендований Американським коледжем радіології та клінічними настановами PI-RADS версії 2.1 протокол, який включав послідовності із наступними параметрами сканування [100]:

#### *Основні послідовності*

- 1) Аксиальні T2-зважені fast relaxation fast spin echo (FRFSE), repeat time (TR) = 5340 мс, echo time (TE) = 103 мс, кут повороту = 90°, field of view (FOV) = 48 см × 48 см, матриця = 200 × 192;
- 2) Корональні T2-зважені FRFSE, TR = 5340 мс, TE = 103 мс, кут повороту = 90°, FOV = 48 см × 48 см, матриця = 200 × 192;
- 3) Сагітальні T2-зважені FRFSE, TR = 5340 мс, TE = 103 мс, кут повороту = 90°, FOV = 48 см × 48 см, матриця = 200 × 192;
- 4) Аксиальні дифузійно-зважені зображення (ДЗЗ), TR = 6000 мс, TE = 80 мс, FOV = 48 см × 48 см; матриця = 200 × 192; NEX = 3; пропускна здатність =

250 кГц, напрямом дифузії = зріз, товщина зрізу = 3,0 мм, міжсканувальний розрив = 0,3 мм з b-значеннями = 0 та 1000 сек/мм<sup>2</sup>, ДЗЗ проводилися до введення контрастних речовин;

- 5) Аксіальні T1-33 3D fat-saturated spoiled gradient echo, liver acquisition with volume acquisition (LAVA) з пригніченням сигналу від жиру, TR = 4,4 мс, TE = 2,1 мс, кут повороту = 15°, FOV = 48 см × 48 см, матриця = 320 × 192, temporal resolution ≤ 15 сек, до і під час введення гадотерової кислоти у дозі 0,1 ммоль/кг маси тіла у вигляді болюсних ін'єкцій. Для зменшення артефактів внаслідок перистальтики кишківника, безпосередньо перед початком МРТ-сканування хворим вводили в/в гіосцину бутилброміду 20 мг. Таке введення не проводили у випадках, коли у хворих в анамнезі були глаукома, гостра затримка сечі, тахікардія, тахіаритмія, серцева недостатність та інша виражена серцево-судинна патологія.

#### *Додаткові послідовності*

- 6) Аксіальні T1-зважені Fast spin echo (FSE), TR = 640 мс, TE = 7,3 мс, FOV = 48 см × 48 см, матриця = 200 × 192;
- 7) Корональні Short-TI Inversion Recovery (STIR) з пригніченням сигналу від жиру, TR = 4500 мс, TE = 61 мс, FOV = 48 см × 48 см, матриця = 200 × 192.

Середня тривалість МРТ обстеження становила 35 хвилин.

На основі послідовностей T2-33 FRFSE, проведених у трьох площинах, отримували чітку анатомічну інформацію про особливості будови, форми та положення органів малого тазу від рівню біфуркації черевної аорти до пахових лімфовузлів, оцінювали наявність патологічних вогнищ, їх розташування, форму та якісні характеристики МР-сигналу. При візуальній оцінці для вогнищ ураження простати більш притаманним був гіпонітенсивний сигнал порівняно із неураженими тканинами (рисунок 2.3).

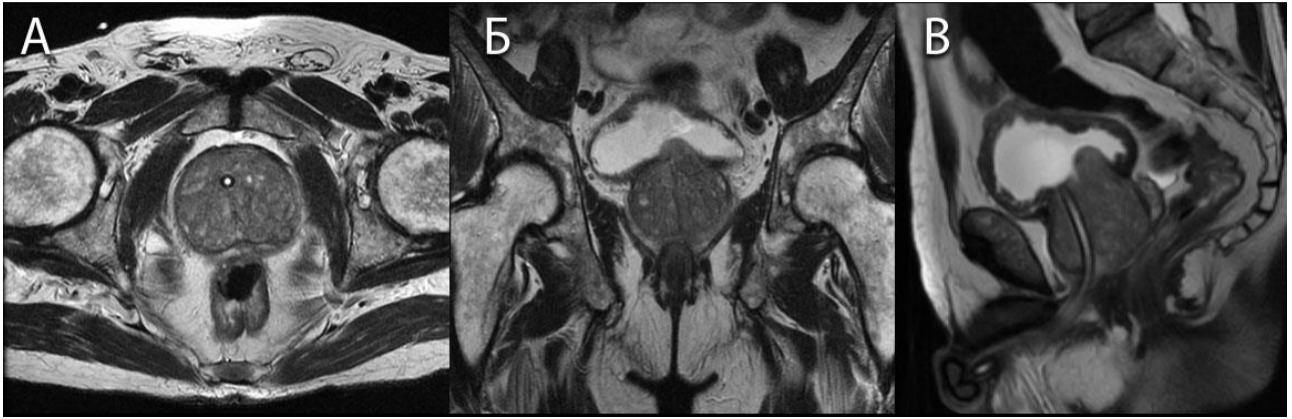


Рис. 2.3. МРТ простати хворого К., 67 р., T2-зважені зображення fast relaxation fast spin echo (FRFSE), в аксіальній (А), корональній (Б) та сагітальній (В) проекціях.

За результатами виконання послідовності ДЗЗ проводили якісну оцінку отриманих даних, виявляючи ділянки рестрикції (тобто обмеження) дифузії, які були представлені вогнищами гіперінтенсивності МР-сигналу і були притаманними для патологічних пухлинних вогнищ, проводячи ретельні заміри їх розмірів. Після цього з карт, що автоматично генерувались на робочій станції на основі ДЗЗ обчислювався їх кількісний параметр – вимірюваний коефіцієнт дифузії (ВКД), який використовувався в якості міри дифузії здорових та уражених тканин. ВКД розраховувався за наступною формулою:

$$\text{ВКД} = \frac{\ln\left(\frac{S_0}{S_1}\right)}{(b_1 - b_0)} \quad (2.1)$$

де ВКД – вимірюваний коефіцієнт дифузії,

$S_0$  та  $S_1$  – інтенсивність сигналу отримана при  $b$ -значеннях  $b_0$  та  $b_1$ .

З метою визначення ВКД встановлювали область зацікавлення (ОЗ) на ВКД-карті над необхідною ділянкою (новоутвору простати, лімфовузла чи нормальної тканини) із найменшим значенням ВКД (ідентифікувалась як зона найбільшої гіпоінтенсивності МР-сигналу), після чого проводили виміри. Враховуючи, що ДЗЗ є морфо-функціональними зображеннями із обмеженою морфологічною інформацією, додатково, для більшої точності анатомічного

співставлення підозрілих ділянок, в програмному пакеті RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3 проводили фузію (взаємонакладання) аксіальних T2-ЗЗ та ДЗЗ, що дозволяло отримати кольорову карту, на якій інтенсивність кольору відповідала ступеню обмеження дифузії, що дозволяло точно визначати положення виявлених на ДЗЗ патологічних вогнищ (рисунок 2.4).

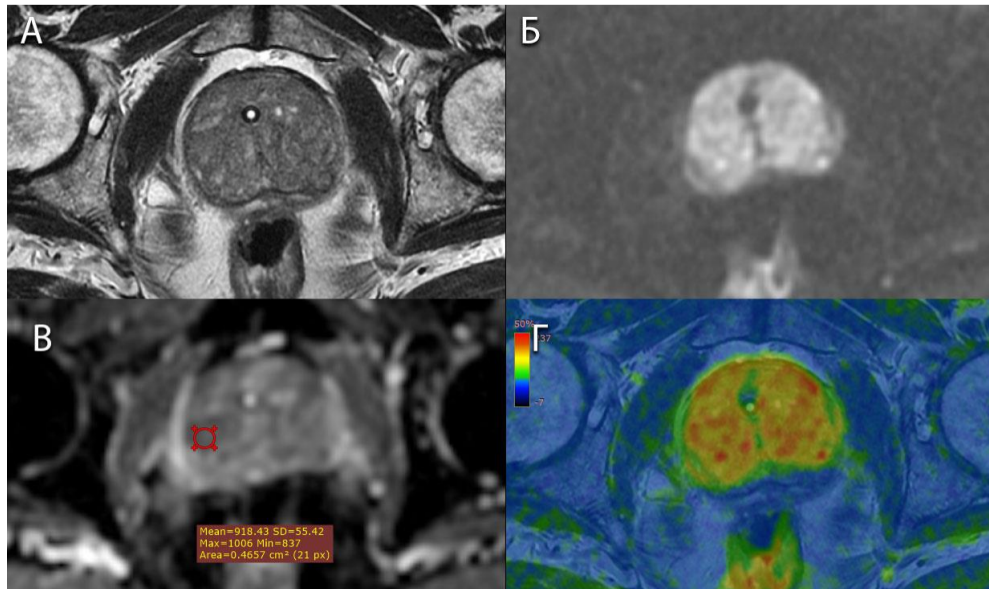


Рис. 2.4. МРТ простати, той же хворий, аксіальні зображення. А: T2-ЗЗ FRFSE; Б: дифузійно-зважене зображення (ДЗЗ), ділянки найбільшого обмеження дифузії мають найсвітліше представлення; В: ВКД-карта, ОЗ (червоний круг) розташована над зоною найбільшої гіпоінтенсивності МР-сигналу, показник ВКД складає  $0,92 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; Г: карта фузії T2-ЗЗ та ДЗЗ, червоному кольору відповідають ділянки найбільшої рестрикції дифузії.

При наявності ознак поширення пухлинного процесу за межі простати, метастатично уражених лімфовузлів чи кісток тазу, за методикою автора, в програмному пакеті RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3 на основі ДЗЗ будували двовимірні карти, на яких за допомогою алгоритму Maximum Intensity Projection (MIP) відтінками сірого були картовані (маппінг) патологічні вогнища, що полегшувало їх просторову ідентифікацію, співставлення із даними остеосцинтиграфії та передопераційну підготовку, рисунок 2.5.

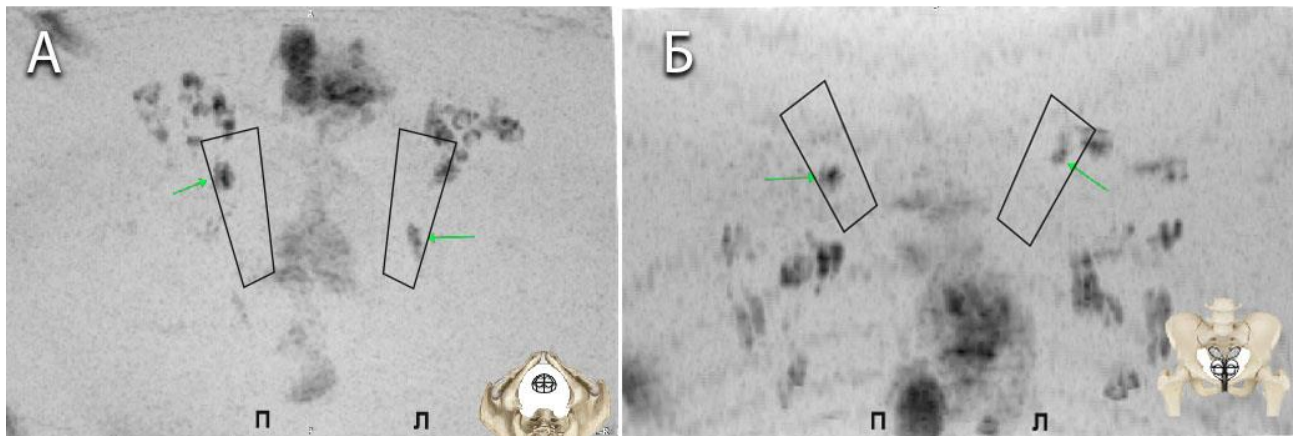


Рис. 2.5. МРТ простати, той же хворий. Картування (мапінг) лімфовузлів (та/або кісток тазу), на основі параметрів обмеження дифузії (ДЗЗ) в режимі МІР з орієнтовними полями зовнішньої, внутрішньої клубових та обтураторної зон (чорні трапеції), зеленими стрілками позначені лімфатичні вузли правої та лівої зовнішніх клубових зон із підозрінням на метастатичне ураження. А: Аксіальна проекція; Б: Корональна проекція.

За допомогою T1-33 LAVA оцінювали наявність чи відсутність ранніх накопичення та вимивання контрастної речовини порівняно із пре-контрастною фазою (нативними зображеннями), що є притаманним для злоякісних новоутворень простати. Додатково для цього в програмному пакеті RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3 на основі фаз контрастування LAVA будували часові криві інтенсивності – time-intensity curve (ТІК) МР-сигналу пухлини. Також, із отриманих зображень LAVA, на робочі станції методом пост-процесінгу генерували карти ДКП використовуючи алгоритм Positive Enhancement Integral (PEI), параметр, який використовується для характеристики змін інтенсивності сигналу з часом, і представляє собою інтеграл площі під кривою посилення, з подальшою фузією їх із стандартними T1-33 LAVA із пригніченням жиру (для анатомічної орієнтації). Це дозволяло отримати кодовані кольором карти, на яких інтенсивність кольору відповідала ступеню накопичення контрастної речовини що полегшувало ідентифікацію патологічних вогнищ (рисунок 2.6).

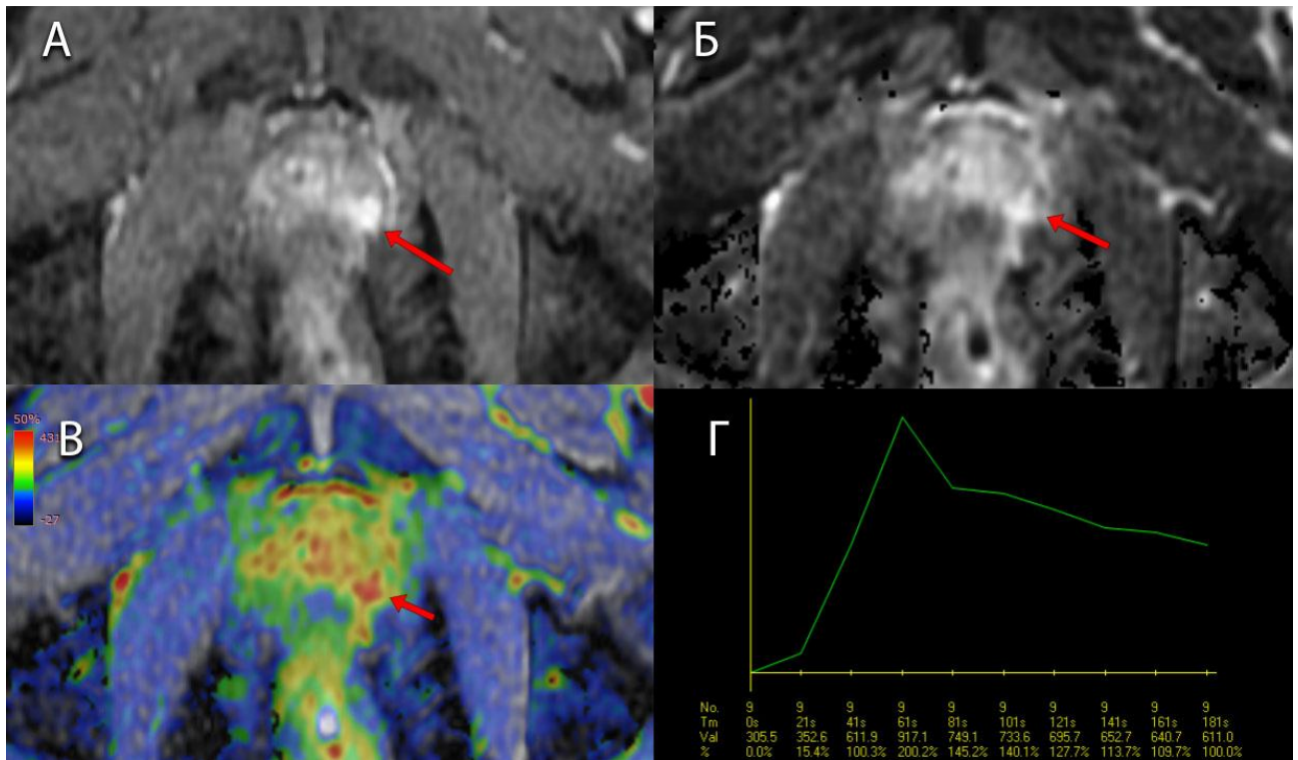


Рис. 2.6. МРТ простати, хворий Т, 66 р., підозріла ділянка з МР-ознаками РПЗ в лівій долі простати (червоні стрілки). А: Аксіальне Т1-33 LAVA, в підозрілій ділянці визначається активне накопичення контрасту в ранню фазу; Б: карта динамічного контрастного посилення (ДКР) згенерована на основі алгоритму Positive Enhancement Integral (PEI) з Т1-33 LAVA, ділянки найбільш активного накопичення контрасту мають найсвітліше представлення; В: фузія Т1-33 LAVA та карти ДКР PEI, червоному кольору відповідають ділянки найбільшого накопичення контрасту порівняно із пре-контрастною фазою (нативними зображеннями); Г: крива динамічного контрастування - time-intensity curve (ТІК), визначається наявність ранніх накопичення та вимивання контрастної речовини.

Додаткові послідовності сканування, такі як STIR (з пригніченням жиру) та Т1-33 використовувались із метою полегшення виявлення метастатичного ураження лімфовузлів та кісток тазу, при чому, на перших вторинне ураження кісток характеризувалось як гіперінтенсивний сигнал, а на других – гіпоінтенсивний.

### 2.2.3. Оцінка МРТ-зображень згідно системи PI-RADS

Для оцінки МРТ-зображень згідно системи PI-RADS, застосовували класифікацію версії 2.1, і згідно відомої методики [148] проводили опрацювання МРТ-зображень на основі T2-33 в трьох проекціях, ДЗЗ із картами ВКД та ДКП T1-33 (додатки А1-5). Критеріями прогнозування наявності у хворого кзРПЗ були:

- PI-RADS 1 – дуже низька вірогідність;
- PI-RADS 2 – низька вірогідність;
- PI-RADS 3 – посередня вірогідність;
- PI-RADS 4 – висока вірогідність;
- PI-RADS 5 – дуже висока вірогідність.

Основними критеріями вірогідності позитивних, тобто метастатично уражених (N+) лімфовузлів тазу були:

- Округла форма і розмір по найменшій осі  $\geq 8$  мм;
- Овальна форма і розмір по найменшій осі  $\geq 10$  мм;
- Гетерогенність (кістозний компонент);
- Неправильні контури;
- Обмеження дифузії на ДЗЗ;
- Активне накопичення контрасту.

### 2.2.4. Біпараметрична МРТ простати

Для ретроспективної інтерпретації МРТ-зображень згідно протоколу бпМРТ, в оцінку за системою PI-RADS не включали послідовність T1-33 LAVA, при цьому присвоєння балів відбувалось за наступною схемою:

- Кінцева оцінка периферичної зони простати за системою PI-RADS здійснювалась на основі виключно ДЗЗ;
- Модифікація оцінки перехідної зони простати згідно PI-RADS не була необхідною, оскільки за стандартною методикою ДКП не враховується



для даної зони, аналіз зображень проводився виключно на основі T2-33 та ДЗЗ/ВКД.

Для роботи із МРТ-зображеннями використовували програмний пакет робочої станції Functool 4.5. Для роботи із МРТ-зображеннями використовували програмні пакети RadiAnt DICOM Viewer 2020.2.3 та eFilm Workstation 4.1.0.

### **2.2.5. Визначення щільності ПСА**

Щільність ПСА визначалась як відношення сироваткового рівню ПСА до об'єму простати за даними T2-33 МРТ. Останній визначався за формулою усіченого еліпса:

$$V = A \times B \times C \times 0,52 \quad (2.2)$$

Де А - поздовжній розмір, В - передньо-задній розмір, С - поперечний розмір. Поперечний розмір залози визначався в аксіальній проекції в її середній частині, а передньо-задній і поздовжній розміри - в сагітальній проекції.

Щільність ПСА перехідної зони простати визначалась як відношення сироваткового рівню ПСА до об'єму зони за даними T2-33 МРТ, виміряного аналогічним чином як при всій залозі.

### **2.2.6. УЗД та трансректальна біопсія простати під УЗД контролем**

Ультразвукове дослідження проводили за допомогою сканерів Sonoline SI-450 (Siemens<sup>®</sup>, Німеччина), Xario ultrasound machine (Toshiba, Японія), конвекційних УЗД-датчиків частотою 3,5 МГц, 4,5 МГц та трансректального датчика частотою 7 МГц, з метою визначення об'єму простати, виявлення підозрілих ділянок ураження передміхурової залози, кількості залишкової сечі, наявної супутньої патології сечовидільної системи.

Когнітивна систематична пункційна біопсія простати здійснювалась під УЗД контролем, у відповідності до стандартної методики, з 12 точок, із урахуванням даних МРТ та з використанням секторної карти простати, із застосуванням біопсійного пістолету Bard Magnum та голки 18 G core biopsy needle (Bard Biopsy Systems, USA). Згідно рекомендацій EAU із раку простати, 2021 року, у хворих яким в минулому вже була виконана ПБП, однак, було отримано негативний результат щодо РПЗ і у яких були позитивні дані мпМРТ (ділянка PI-RADS  $\geq 3$ ) виконувалась лише таргетована біопсія [82].

Для позначення ділянок ураження простати з метою збільшення точності когнітивної ПБП, на основі настанов PI-RADS, автором було розроблено секторну карту простати, яка була умовно розділена на зони та сегментована на 41 сектор (38 для простати два для сім'яних міхурців та один для зовнішнього сфінктеру уретри). При наявності ділянки простати на МРТ зображеннях класифікованої від 2 до 5 за PI-RADS, така позначалась у відповідному секторі (або сектора) за допомогою кольорового кодування: червоний – PI-RADS 5, жовтий – PI-RADS 4, синій – PI-RADS 3, зелений – PI-RADS 2, білий (не позначався) – PI-RADS 1 (рисунок 2.7).

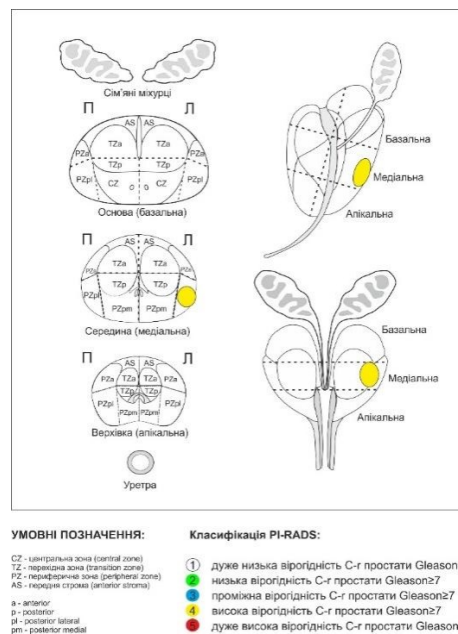


Рис. 2.7. Секторна карта простати хворого С., 65 р., за даними мпМРТ із ділянкою простати з ознаками кзРПЗ в лівій долі, середній третині залози,

задньо-латеральному сегменті, яка була класифікована як PI-RADS 4, кодована жовтим кольором.

### **2.2.7. Патоморфологічний аналіз**

Патоморфологічний аналіз та морфометрія здійснювалась на базі кафедри патологічної анатомії ЛНМУ ім. Данила Галицького та відділення патологічної анатомії Клінічної міської комунальної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова та даних їх архівів у відповідності із стандартними методиками. При сумнівних результатах застосовувались стандартні імуногістохімічні методики верифікації. Для гістологічної класифікації РПЗ, згідно рекомендації EAU із раку простати, застосовувалась найновіша версія ISUP 2014 року [171], згідно якої різні ступені пухлини за градацією Gleason групуються наступним чином:

- ISUP Grade group 1 = Gleason score  $\leq 6$  (Gleason pattern  $\leq 3+3$ )
- ISUP Grade group 2 = Gleason score 7 (Gleason pattern 3+4)
- ISUP Grade group 3 = Gleason score 7 (Gleason pattern 4+3)
- ISUP Grade group 4 = Gleason score 8 (Gleason pattern 4+4, 3+5, 5+3)
- ISUP Grade group 5 = Gleason score 9, 10 (Gleason pattern 4+5, 5+4, 5+5)

Критеріями кзРПЗ вважались наступні загальноприйняті [172]:

- За даними гістологічного заключення ступінь пухлини згідно ISUP >1 або Gleason Score >6 або
- наявність поширення РПЗ поза межі простати або
- об'єм РПЗ >0,5 мл.

### **2.3 Методи статистичного аналізу**

Для статистичної оцінки отриманих результатів застосовували такі методи дескриптивної статистики як: оцінка середнього арифметичного, стандартна помилка середнього арифметичного, довірчі інтервали. Вибірки оцінювалися відносно відповідності нормальності розподілу варіант за критеріями

Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка. В процесі аналізу отриманих даних застосовували параметричні (t-критерій Стьюдента, кореляційний метод Пірсона) та непараметричні критерії (Манна-Уїтні, Вілкоксона) [173]. Перевірка статистичної значущості відмінності між середніми декількох груп здійснювалась за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу. Обчислення для однофакторного дисперсійного аналізу здійснювалось за процедурою ANOVA – ANalysis Of VAriance. Гомогенність дисперсій оцінювалась за допомогою тесту Левене [174]. Взаємозв'язки поміж показниками визначали методом обчислення коефіцієнту кореляції Пірсона [175]. З метою оцінки діагностичної значущості отриманої моделі і вибору оптимального порогу відсікання на основі ROC-аналізу та кривих на його основі (receiver operator characteristic curve), який відображав кількості дійсно-позитивних результатів та хибно-позитивних результатів, при певному пороговому значенні, розраховувались чутливість і специфічність. Якість моделі оцінювали за показником AUC згідно наступних критеріїв: 0,9-1,0 – відмінна, 0,8-0,9 – дуже добра, 0,7-0,8 – добра, 0,6-0,7 – середня та 0,5-0,6 – незадовільна. При пошуку оптимальної точки відсікання вибирали таке значення, при якому визначався максимальний баланс (рівність) між показниками чутливості і специфічності [176]. Статистично значущими результати вважались при  $p < 0,05$ . У таблицях дані наведені як середнє  $\pm$  стандартна похибка середнього. Для статистичної обробки отриманих у ході дослідження даних, застосовувались програмні пакети Microsoft Excel 2016 та IBM SPSS Statistics 22.

## РОЗДІЛ 3

### **ВИКОРИСТАННЯ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОЇ ТА БІПАРАМЕТРИЧНОЇ МРТ В ВИЯВЛЕННІ І ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

#### **3.1 Порівняльна ефективність мультипараметричної та біпараметричної МРТ у виявленні раку передміхурової залози**

З метою порівняння ефективності мпМРТ та бпМРТ у виявленні РПЗ, у дослідження входили чоловіків із підозрою на наявність даного захворювання. Дослідження мало ретроспективний характер. Для цього було опрацьовано базу історій хвороб та результатів МРТ заключень з 850 випадків, серед яких вибрано такі, які в повній мірі відповідали критеріям включення та виключення наведеним нижче.

Критеріями включення у дослідження слугували наступні:

1. Підвищений рівень сироваткового рівню загального ПСА у двох виконаних підряд аналізах в тій самій лабораторії, у відповідності до референтних значень вікової групи: 40-49 р. <2,5 нг/мл; 50-59 р. <3,5 нг/мл; 60-69 р. <4,5 нг/мл; >70 р. <6,5 нг/мл [177].
2. Ознаки РПЗ за даними ПРД простати, які могли спостерігатись, але не були обов'язковими для включення в дослідження;
3. УЗД-ознаки РПЗ, які могли спостерігатись, але не були обов'язковими для включення в дослідження.
4. Проведена МРТ не раніше, ніж за 1 місяць до ПБП, за умови відповідності параметрам протоколу сканування, що викладені у попередньому розділі та наявністю оцінки ураження простати за системою PI-RADS v. 2.1 (Розділ 2).
5. Задokumentована гістологічна верифікація діагнозу на основі результатів ПБП, що могло бути доповненим (при наявності) результатами патоморфологічного аналізу після радикальної простатектомії чи ТУР.

Критеріями виключення з дослідження слугували:

1. Проведення ПБП в анамнезі.
2. Лікування з приводу РПЗ у минулому.
3. Анамнез застосування препаратів 5-ARI.
4. Проведення впродовж 6 тижнів перед аналізом на ПСА, ПРД простати, її масажу, катетеризації сечового міхура, гострої затримки сечі, цистоскопії, бужування уретри.
5. Відсутність МРТ даних у відповідності до згаданого протоколу сканування простати або їх неналежна якість (артефакти тощо).
6. Відсутність задокументованої гістологічної верифікації діагнозу за даними ПБП або систематична пункційна біопсія проведена не у відповідності до стандартної 12-точкової методики [178].

Таким чином, у дослідження увійшло 178 чоловіків із підозрою на РПЗ. Аналіз МРТ-зображень проводився засліплено від гістологічних заключень, спершу проводилась оцінка за системою PI-RADS версії 2.1 згідно протоколу біпараметричної, а після цього – мультипараметричної МРТ для кожного з випадків, після чого проводили радіологічно-патоморфологічне співставлення.

Усіх хворих (основна група) було розділено на 5 підгруп у відповідності до балу отриманого за системою PI-RADS на основі даних мпМРТ. Окрім цього, було здійснено альтернативний розподіл тих же пацієнтів (група порівняння) на підгрупи у відповідності до балу PI-RADS, проте, на основі оцінки зображень скороченого протоколу бпМРТ. Оскільки, згідно критеріїв оцінки за системою PI-RADS при проведенні мпМРТ, що передбачало застосування динамічного контрастного посилення і, як наслідок можливий апгрейд (реклаسیфікацію) уражень простати категорії 3 за PI-RADS категорії 4, за умови наявності раннього фокального посилення, пропорція уражень, що отримали 3 та 4 бали на основі даних мпМРТ та бпМРТ відрізнялась. Так, при класифікації на основі протоколу бпМРТ до груп категорій 3 та 4 за PI-RADS увійшло 54 та 40 хворих відповідно. В той же час, внаслідок оцінки згідно з протоколом мпМРТ, 26 з 54

(48,1%) випадків, що отримали 3 бали при бпМРТ, були рекласифіковані до 4 балів, в результаті чого до груп категорій 3 та 4 за даними мпМРТ увійшло 28 та 66 пацієнтів відповідно. В результаті даного розподілу було отримано співставимі за середнім віком групи. Результати розподілу на групи та вікова характеристика хворих на ведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл та вікова характеристика пацієнтів із підозрою на РПЗ у відповідності до балу за системою PI-RADS на основі зображень мпМРТ та бпМРТ

Бал за системою PI-RADS	мпМРТ		бпМРТ	
	Кількість хворих	Середній вік, $\bar{x} \pm \text{СВ}$	Кількість хворих	Середній вік
PI-RADS 1	19	59,68±6,0	19	59,68±6,0
PI-RADS 2	26	62,73±6,16	26	62,73±6,16
PI-RADS 3	28	59,75±6,43	54	58,81±6,45
PI-RADS 4	66	60,83±6,04	40	61,45±5,65
PI-RADS 5	39	60,87±6,08	39	60,87±6,08
Всього	178	60,83±6,13	178	60,83±6,13

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення

Усім пацієнтам в термін до 3 тижнів після МРТ (в середньому на 7 день) було проведено трансректальну ПБП під УЗД контролем. Систематична когнітивна пункційна біопсія простати проводилась на основі даних мпМРТ та секторних карт простати. Показом до ПБП у хворих із негативним результатом МРТ (PI-RADS  $\leq 2$ ) була наявність клінічної підозри на РПЗ: підвищений рівень загального ПСА при відсутності ознак запалення простати, знижене %fПСА, абнормальні результати ПРД.

В результаті аналізу гістологічних заключень за даними ПБП, було виявлено наступний розподіл діагнозів в основній групі і групі порівняння: РПЗ

було виявлено у 102 (57,3%) пацієнтів, ДГПЗ – у 70 (39,3%) пацієнтів та хронічний простатит (ХП) – у 6 (3,4%) хворих. Середні значення сироваткового рівню загального ПСА в даних підгрупах склали: при РПЗ –  $8,67 \pm 7,20$  нг/мл (95% ДІ: 7,26-10,08), при ДГПЗ –  $5,15 \pm 1,07$  нг/мл (95% ДІ: 4,89-5,41) та при ХП –  $9,47 \pm 2,94$  нг/мл (95% ДІ: 6,39-12,55). При цьому, достовірні відмінності у середньому рівні загального ПСА спостерігались лише у підгрупах з РПЗ та ДГПЗ ( $p < 0,001$ ). При аналізі середніх значень %fПСА у даних підгрупах, не виявлено статистично достовірної різниці між РПЗ та ХП ( $p = 202$ ), але така різниця існувала при порівнянні інших підгруп між собою ( $p < 0,05$ ), при середніх значеннях для РПЗ, ДГПЗ та ХП –  $13,94 \pm 3,64\%$  (95% ДІ: 13,23-14,66),  $21,18 \pm 4,87\%$  (95% ДІ: 20,02-22,35) та  $16,95 \pm 3,81\%$  (95% ДІ: 12,96-20,95). Водночас, статистична оцінка середніх значень щПСА виявила достовірні відмінності лише у підгрупах хворих із РПЗ та ДГПЗ ( $0,28 \pm 0,35$  нг/мл/см<sup>3</sup>, 95% ДІ: 0,21-0,35 проти  $0,12 \pm 0,4$  нг/мл/см<sup>3</sup>, 95% ДІ: 0,11-0,13;  $p = 0,001$ ), а у решті випадків різниця не була достовірною, при цьому показнику для ХП –  $0,18 \pm 0,1$  нг/мл/см<sup>3</sup> (95% ДІ: 16-19). Як впливає із наведених даних спостерігалось значне взаємозв'язання зазначених показників у підгрупах пацієнтів. Отримані результати представлені на рисунках 3.1 та 3.2.

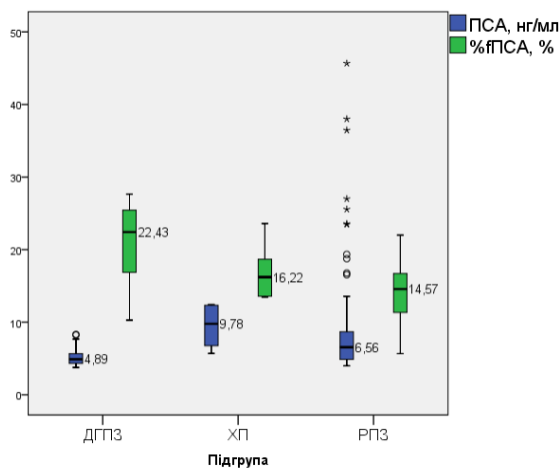


Рис. 3.1. Коробкова діаграма рівнів і медіани загального ПСА та %fПСА в досліджуваних підгрупах хворих

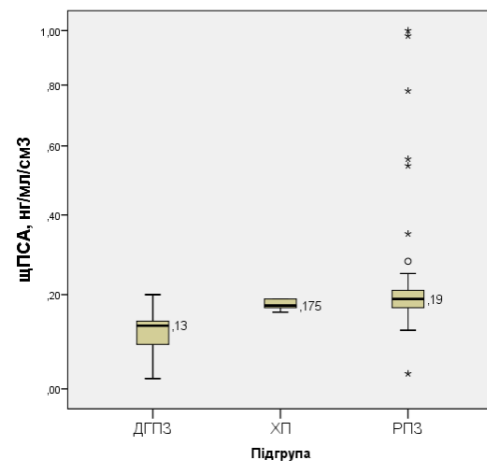


Рис. 3.2. Коробкова діаграма рівнів і медіани щПСА в досліджуваних підгрупах хворих



### 3.1.1 Аналіз результатів біпараметричної МРТ

За даними аналізу зображень на основі протоколу бпМРТ, розподіл уражень простати згідно балу за системою PI-RADS був наступним: PI-RADS 1 – 19 (10,7%) випадків, PI-RADS 2 – 26 (14,6%) випадків, PI-RADS 3 – 54 (30,3%) випадків, PI-RADS 4 – 40 (22,5%) випадків та PI-RADS 5 – 39 (21,9%) випадків (рисунок 3.3).

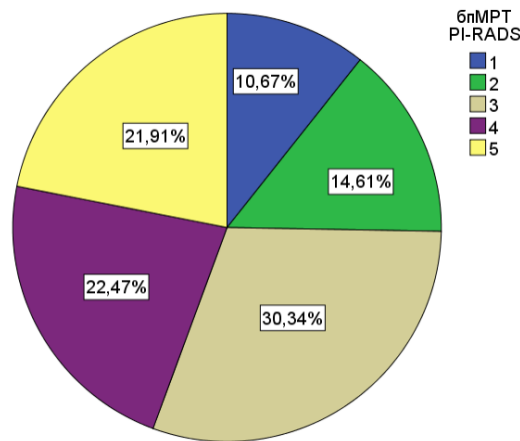


Рисунок 3.3 Розподіл балів згідно PI-RADS при оцінці уражень на основі бпМРТ

При співставленні результатів трансректальної пункційної біопсії простати із балом за системою PI-RADS, було виявлено наступний розподіл у відповідності до діагнозу за даними гістологічних заключень (відсотки наведені для кожної із підгруп окремо).

В підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 1: РПЗ було виявлено у 2 (10,5%) хворих, при цьому в усіх двох випадках констатували високий ступінь диференціації пухлини (ISUP 1/GS 6), тобто клінічно незначними варіант новоутворення; ДГПЗ було діагностовано у 15 (79,9%) пацієнтів; активну форму ХП було виявлено у 2 (10,5%) хворих.

В підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 2: РПЗ було виявлено у 3 (11,5%) хворих, при цьому в усіх випадках діагностовано кнРПЗ (ISUP 1/GS 6); у решті 23 (88,5) випадків було виявлено ДГПЗ.

В підгрупі із 54 хворих та оцінкою ураження простати PI-RADS 3: РПЗ було виявлено у значно більшої частини пацієнтів порівняно із попередніми підгрупами – у 25 (46,3%) осіб, з них, у 11 (20,4%) діагностовано кнРПЗ ступеня за ISUP 1 (GS 6), у 10 (18,5%) випадках – ISUP 2 (GS 7=3+4) та у 4 (7,45) пацієнтів – ISUP 3 (GS 7=4+3), тобто усього 14 (25,9%) випадків кзРПЗ; ДГПЗ було діагностовано у 28 (51,9%) пацієнтів; переважно зміни внаслідок ХП з елементами ДГПЗ було виявлено у 1 (1,9%) хворого.

Серед 40 хворих із оцінкою ураження простати PI-RADS 4: частка виявленого РПЗ зростала порівняно із попередніми підгрупами і становила 35 (87,5%) хворих, з яких у 4 (10,0%) випадках діагностовано кнРПЗ ISUP 1 (GS 6), а у решті 31 (77,5%) випадку – клінічно значимий варіант новоутворення, при цьому, ступінь диференціації пухлини ISUP 2 (GS 7=3+4) спостерігався у 12 (30%) хворих, ISUP 3 (GS 7=4+3) – у 12 (30%) хворих, ISUP 4 (GS 8=4 + 4, 3 + 5 і 5 + 3) – у 5 (12,5) пацієнтів та найнижчий ступінь диференціації РПЗ ISUP 5 (GS 9=4+5, 5+4, в той час, коли GS 10=5+5 не спостерігався) – у 2 (5,0%) осіб; ДГПЗ було діагностовано у незначної частки хворих – у 3 (7,5%) пацієнтів, а активний ХП та аденопростатит було виявлено у 2 (5,0%) осіб.

3-поміж 39 пацієнтів із оцінкою уражень простати PI-RADS 5, що відповідало найвищому ризику наявності кзРПР розподіл був наступний: РПЗ спостерігався у переважній більшості випадків, а саме – у 37 (94,9%) хворих, з яких лише у 3 (7,7%) випадках діагностовано клінічно незначимий варіант РПЗ, тобто ISUP 1 (GS 6), а у решті 34 (87,2%) випадках – кзРПЗ, при чому, констатувалось зростання частки пухлин високого ступеню за Gleason – ступінь диференціації пухлини ISUP 2 (GS 7=3+4) спостерігався у 13 (33,3%) хворих, ISUP 3 (GS 7=4+3) – у 11 (28,2%) хворих, ISUP 4 (GS 8=4 + 4, 3 + 5 і 5 + 3) – у 6 (15,4) пацієнтів та ISUP 5 (GS 9=4+5, 5+4, при цьому GS 10=5+5 не був виявлений) – у 4 (10,3%) осіб; ДГПЗ в поєднанні із хронічним простатитом було діагностовано 1 (2,6%) хворого та гранулематозний простатит також у 1 (2,6%) пацієнта.

Слід зазначити, що у 72% пацієнтів із гістологічно верифікованим РПЗ, в тканинних зразках також виявляли ДГПЗ та/або хронічний запальний процес в неактивній чи активній фазі. Діаграма співвідношення гістологічних діагнозів в залежності від оцінки за системою PI-RADS представлена на рисунку 3.4.

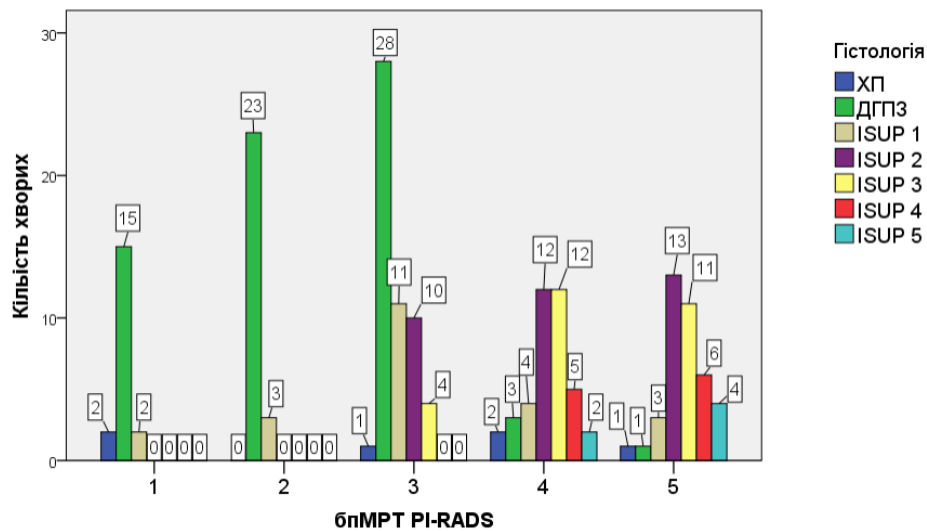


Рисунок 3.4. Діаграма співвідношення гістологічних діагнозів в залежності від оцінки за системою PI-RADS за даними бпМРТ. Умовні позначення: РПЗ – рак передміхурової залози; ДГПЗ - доброякісна гіперплазія передміхурової залози; ХП – хронічний простатит

Таким чином, було виявлено 79 (44,4%) випадків кзРПЗ, 23 (12,9%) випадків кнРПЗ, 70 (39,3%) випадків ДГПЗ та 6 (3,4%) випадків ХП. Із загального числа хворих на кнРПЗ впродовж періоду дослідження 6 (23,1%) пацієнтів знаходилось на активному спостереженні, з яких у жодному випадку не було констатовано зміни категорії ISUP при повторних біопсіях (усі хворі із ураженням PI-RADS 3); 10 (43,5%) хворим, у зв'язку із зростанням ПСА та вибором пацієнта щодо тактики лікування, було виконано радикальну простатектомію, в середньому через 5 місяців після проведення МРТ простати. Серед цієї категорії пацієнтів у 2 (20,0%), згідно даних патоморфологічних заключень, відзначали зміну категорії РПЗ з клінічно незначимого до клінічно значимого, при тому, що під час проведення бпМРТ у всіх випадках було констатовано ураження PI-RADS 3. Із 70 пацієнтів із ДГПЗ, впродовж періоду дослідження 23 (32,9%) була

проведена ТУРП, при цьому, у жодному випадку за даними патоморфологічних заключень, РПЗ виявлено не було.

Аналізуючи об'єм передміхурової залози у досліджуваних підгрупах, в залежності від категорії PI-RADS та патоморфологічного діагнозу, не було виявлено статистично достовірної різниці у жодній з підгруп хворих ( $p > 0,05$ ), таблиці 3.2 та 3.3.

Таблиця 3.2

Статистичні показники об'єму передміхурової залози в залежності від категорії PI-RADS згідно даних бпМРТ

Бал за PI-RADS	Об'єм передміхурової залози, см <sup>3</sup>						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
PI-RADS 1	19	49,95*	21,45	39,62	60,29	22	92
PI-RADS 2	26	51,62*	23,39	42,17	61,06	22	94
PI-RADS 3	54	56,85*	21,68	50,93	62,76	22	97
PI-RADS 4	40	62,64*	22,43	55,47	69,82	20	97
PI-RADS 5	39	54,37*	23,52	46,75	62,00	19	96
Всього	178	56,11	22,63	52,76	59,45	19	97

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

\* $p > 0,05$

Таблиця 3.3

Статистичні показники об'єму передміхурової залози в залежності від гістологічного діагнозу

Гістологічний діагноз	Об'єм передміхурової залози, см <sup>3</sup>						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
ХП	6	53,84*	25,95	26,60	81,07	20	86
ДГПЗ	70	54,17*	21,94	48,94	59,40	22	97

ISUP 1	23	53,53*	23,77	43,25	63,80	22	97
ISUP 2	35	64,82*	19,86	58,00	71,64	21	96
ISUP 3	27	53,82*	24,10	44,29	63,35	20	96
ISUP 4	11	49,67*	19,03	36,88	62,45	21	79
ISUP 5	6	62,21*	33,38	27,18	97,25	19	94
Всього	178	56,11*	22,63	52,76	59,45	19	97

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

\* $p > 0,05$

При аналізі наявності МР-ознак екстрапростатичного поширення (ЕПП) РПЗ в парапростатичну жирову клітковину в досліджуваних підгрупах на основі даних бпМРТ, було отримано наступні результати: оскільки при наявності ознак ЕПП виставляється максимальний бал PI-RADS 5, то усі випадки з ЕПП автоматично попадали у цю категорію, при цьому, із 37 пацієнтів із оцінкою ураження простати PI-RADS 5 та верифікованим РПЗ, МР-ознаки ЕПП спостерігались у 9 (24,3%) хворих, з них у двох з ступенем диференціації ISUP 3, у трьох із ISUP 4 та у чотирьох із ступенем ISUP 5.

Автором було проаналізовано частоту МР-ознак інвазії сім'яних міхурців РПЗ на основі даних бпМРТ: як і у випадку із ЕПП, при ознаках ICM, виставляється максимальний бал PI-RADS 5, при цьому, із 37 пацієнтів із оцінкою ураження простати PI-RADS 5, МР-ознаки ЕПП спостерігали у 10 (27,0%) хворих, з них у трьох з ступенем диференціації ISUP 3, у трьох із ISUP 4 та у чотирьох із ступенем ISUP 5.

За даними бпМРТ, наявність МР-ознак позитивних, тобто метастатично уражених (N+) лімфовузлів тазу, спостерігалась у наступних підгрупах хворих: у підгрупах хворих із оцінками PI-RADS 1-2 не було жодного випадку ознак N+ лімфовузлів; у підгрупі з оцінкою ураження простати PI-RADS 3, з 25 хворих із верифікованим гістологічно РПЗ, у 3 (12,0%) визначались ознаки вторинного ураження лімфовузлів тазу, в усіх випадках це був кзРПЗ (ISUP 3); з 35 пацієнтів, у яких ураження простати було оцінено, як PI-RADS 4, у 5 (14,3%) спостерігали МР-ознаки N+, при цьому, у всіх випадках це був кзРПЗ (ISUP 3-5); з 37 пацієнтів

підгрупи PI-RADS 5, МР-ознаки вторинно уражених лімфовузлів тазу виявляли у 8 (21,6%), це були виключно випадки кЗРПЗ, переважно ступенів ISUP 4 і 5.

МРТ-ознаки метастатичного ураження кісток тазу визначали у 5 (14,3%) з 35 хворих підгрупи PI-RADS 4 та у 7 (18,9%) пацієнтів підгрупи PI-RADS 5, при тому, що у всіх випадках це був клінічно значимий варіант РПЗ ступенів ISUP 3-5. Для верифікації діагнозу усім пацієнтам виконувалась остеосцинтиграфія, дані якої були конкордантними до бпМРТ у 100% випадків.

При проведенні ROC-аналізу, було виявлено, що застосування бпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (тобто показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 71% та 91% відповідно, AUC=0,870; 95% ДІ=0,817-0,923;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування бпМРТ з метою виявлення кЗРПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (і тобто показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 82% та 86% відповідно, AUC= 0,891; 95% ДІ=0,843-0,938;  $p < 0,001$ , рисунки 3.5 та 3.6.

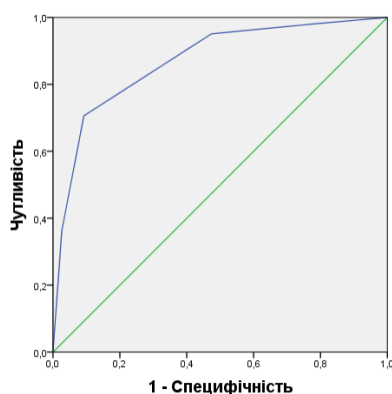


Рисунок 3.5. ROC-криві бпМРТ у виявленні будь-якого РПЗ

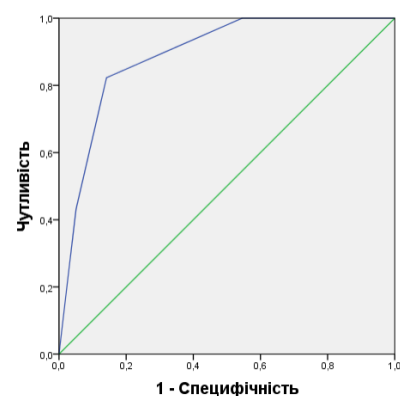


Рисунок 3.6. ROC-криві бпМРТ у виявленні кЗРПЗ

З метою оцінки діагностичної ролі рівнів відомих маркерів РПЗ – загального сироваткового ПСА, %fПСА та щПСА у пацієнтів досліджуваних підгруп групи порівняння, зокрема для визначення наявності РПЗ в цілому, та

кзРПЗ у підгрупах хворих із негативним (оцінки за системою PI-RADS 1 та 2) та проміжним результатом бпМРТ (ураження простати категорії PI-RADS 3), з метою більш точної стратифікації щодо необхідності проведення пункційної біопсії, автором був проведений ретельний статистичний аналіз значень згаданих показників.

При порівнянні середніх рівнів сироваткового загального ПСА у досліджуваних підгрупах у відповідності до балу за системою PI-RADS, було виявлено достовірну різницю в підгрупах PI-RADS 1 та PI-RADS 5 ( $p=0,001$ ), PI-RADS 2 та PI-RADS 5 ( $p<0,001$ ), PI-RADS 3 та PI-RADS 5 ( $p=0,002$ ) і між підгрупами PI-RADS 4 та PI-RADS 5 ( $p=0,005$ ). У решті підгруп при порівнянні такої різниці не спостерігалось ( $p>0,05$ ). Детальна статистична характеристика середніх значень загального сироваткового ПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS при бпМРТ наведена в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Детальна статистична характеристика середніх значень загального сироваткового ПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS

Бал за PI-RADS	Загальний ПСА, нг/мл						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
1	19	4,91	1,10	4,38	5,44	3,98	8,32
2	26	4,90	0,99	4,50	5,30	3,76	8,32
3	54	6,84	3,92	5,77	7,91	3,89	23,46
4	40	6,90	3,93	5,64	8,15	4,23	25,56
5	39	11,17	9,71	8,02	14,31	4,56	45,67
P <sub>1,2</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	0,667	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	0,680	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,3</sub>	-	0,558	-	-	-	-	-
P <sub>2,4</sub>	-	0,583	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	0,001	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>3,5</sub>	-	0,002	-	-	-	-	-

P <sub>4,5</sub>	-	0,005	-	-	-	-	-
------------------	---	-------	---	---	---	---	---

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

Як видно із наведених даних, спостерігалось зростання середнього значення загального ПСА із зростанням категорії за PI-RADS, що є логічним, враховуючи зростання розмірів ураження від  $<1,5$  см до  $\geq 1,5$  см у найбільшому розмірі згідно критерії оцінки за даною системою. Водночас, ми відзначали зростання середніх значень загального ПСА із збільшенням категорії РПЗ за PI-RADS та класифікацією ISUP рисунки 3.7 та 3.8.

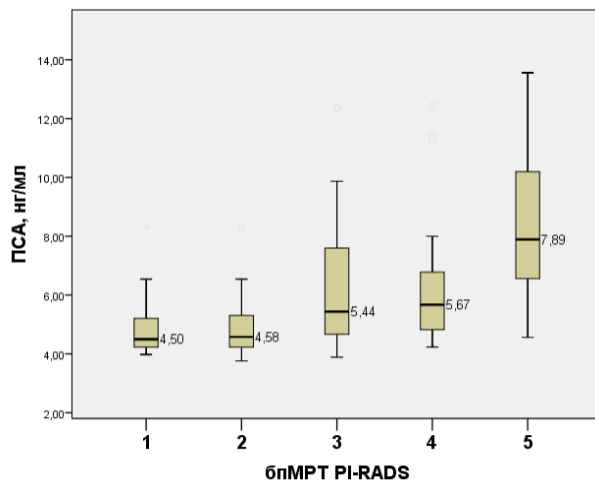


Рисунок 3.7. Коробкова діаграма рівнів і медіани загального ПСА в залежності від категорії PI-RADS при

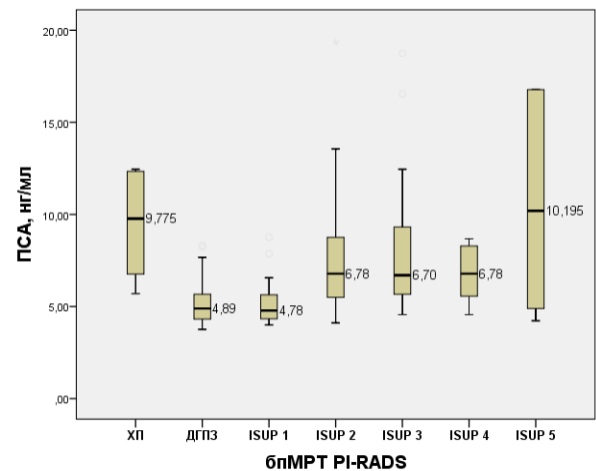


Рисунок 3.8. Коробкова діаграма рівнів і медіани загального ПСА в залежності від підтипу діагнозу бпМРТ

Водночас, як видно із наведених даних, спостерігалось значне взаємонакладання показників ПСА у підгрупах хворих між собою, в результаті чого достовірна різниця у середніх значеннях спостерігалась лише в окремих підгрупах: ДГПЗ та рак простати категорії ISUP 2, ISUP 4, ISUP 5 ( $p < 0,05$ ); рак простати категорії ISUP 1 та ISUP 4, ISUP 5 ( $p < 0,05$ ); рак простати категорії ISUP 2 та ДГПЗ ( $p < 0,05$ ); рак простати категорії ISUP 4 та ДГПЗ, ISUP 1 ( $p < 0,05$ ); рак простати категорії ISUP 5 та ДГПЗ, ISUP 1 ( $p < 0,05$ ). При кореляційному аналізі між показником загального ПСА та категорією PI-RADS спостерігався слабкий прямий кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = 0,340$  ( $p < 0,001$ ), рисунок 3.9.



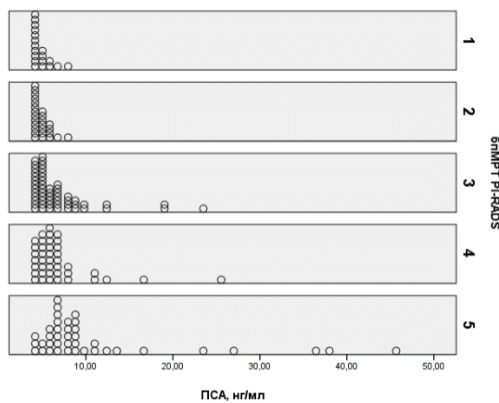


Рисунок 3.9. Діаграма розсіювання: рівень загального ПСА в залежності від PI-RADS при бпМРТ

При проведенні ROC-аналізу при застосуванні загального ПСА для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3, при граничній величині відсікання 4,8 нг/мл, чутливість та специфічність складала 63% та 45% відповідно, проте, тест був статистично не достовірним – AUC=0,633; 95% ДІ=0,501-0,765;  $p=0,36$ . В той же час, застосування загального ПСА для виявлення кзРПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3, при граничній величині відсікання 5,63 нг/мл, чутливість та специфічність були вищими і становили 79% та 73% відповідно, AUC=0,818; 95% ДІ=0,674-0,962;  $p<0,001$ , рисунки 3.10 та 3.11.

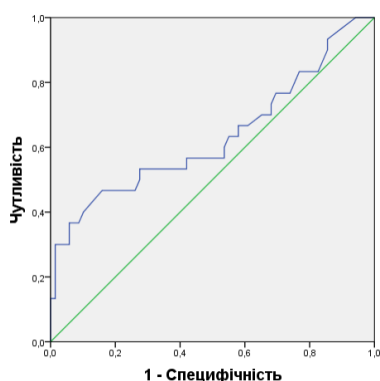


Рисунок 3.10. ROC-криві загального ПСА у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3

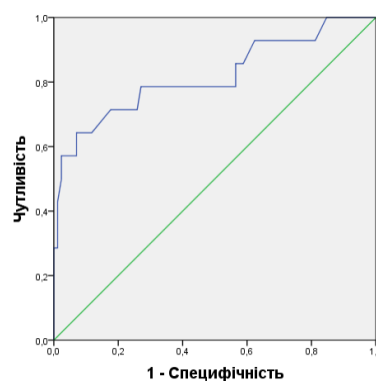


Рисунок 3.11. ROC-криві загального ПСА у виявленні кзРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3

Були проаналізовані середні рівні %fPSA у досліджуваних підгрупах у відповідності до балу за системою PI-RADS. Нами не виявлено достовірної

різниці в підгрупах PI-RADS 1 та PI-RADS 2 ( $p=0,982$ ), та в підгрупах PI-RADS 4 та PI-RADS 5 ( $p=0,991$ ), а у решті підгруп при порівнянні була статистично достовірна різниця ( $p<0,05$ ). Детальна статистична характеристика середніх значень %fПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS наведена в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Детальна статистична характеристика середніх значень %fПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS при бпМРТ

Бал за PI-RADS	%fПСА, %						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
1	19	22,99	4,32	20,91	25,08	13,56	27,65
2	26	22,31	4,93	20,31	24,30	10,29	27,65
3	54	16,69	4,61	15,43	17,94	5,67	26,00
4	40	13,57	3,34	12,51	14,64	6,78	19,87
5	39	14,00	3,57	12,84	15,15	6,78	21,46
P <sub>1,2</sub>	-	0,982	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,3</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	0,004	-	-	-	-	-
P <sub>3,5</sub>	-	0,020	-	-	-	-	-
P <sub>4,5</sub>	-	0,991	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

При порівнянні середніх значень %fПСА в залежності від гістологічного заключення, статистично достовірні відмінності спостерігались між підгрупою ДГПЗ та усіма ISUP-ступенями РПЗ ( $p<0,001$ ); між раком простати ступеню ISUP 1 та ISUP 3, ISUP 5 ( $p<0,05$ ). В інших підгрупах такої різниці не спостерігалось ( $p>0,05$ ). Водночас, ми відзначали зменшення середніх значень %fПСА із

збільшенням категорії за PI-RADS та РПЗ за класифікацією ISUP рисунки 3.12 та 3.13.

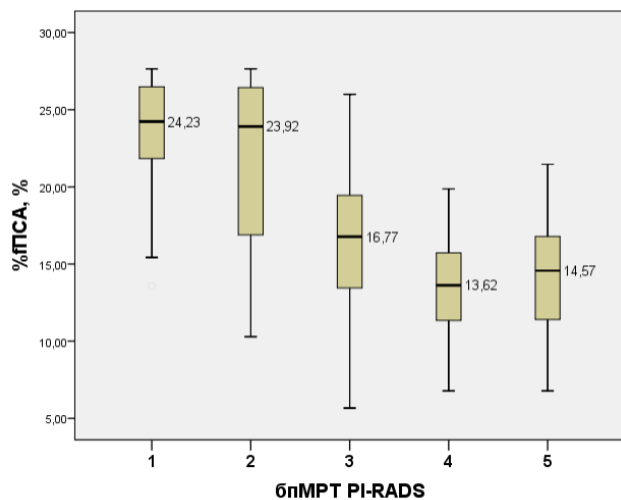


Рисунок 3.12. Коробкова діаграма рівнів і медіани %fПСА в залежності від категорії PI-RADS

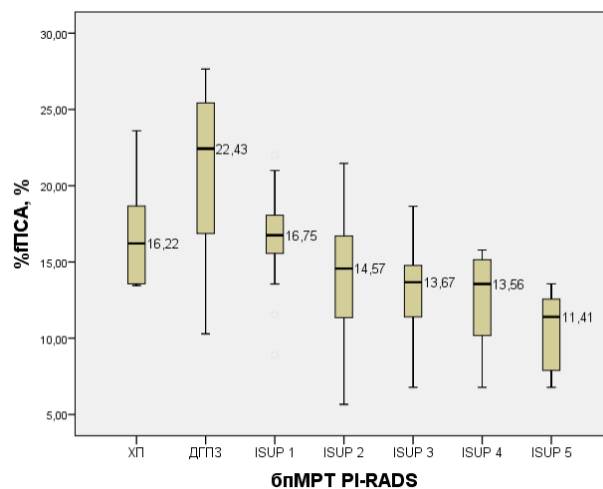


Рисунок 3.13. Коробкова діаграма рівнів і медіани %fПСА в залежності від гістологічного діагнозу

При кореляційному аналізі між показником %fПСА та категорією PI-RADS спостерігався сильний зворотній кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=-603$  ( $p<0,001$ ), рисунок 3.14.

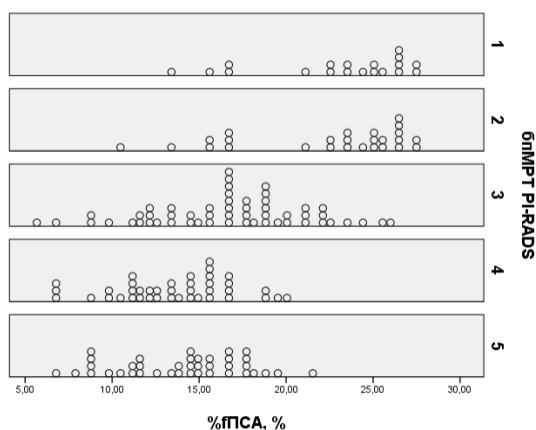


Рисунок 3.14. Діаграма розсіювання: рівень %fПСА в залежності від PI-RADS

ROC-аналіз при застосуванні %fПСА для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq 3$ , при граничній величині відсікання 16,76% продемонстрував вищі, ніж при ПСА чутливість та специфічність – 67% та 80% відповідно, AUC=0,821; 95% ДІ=0,741-0,901;  $p<0,001$ . Водночас, застосування

%fПСА для виявлення кзРПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3, при граничній величині відсікання 14,33%, чутливість та специфічність були ще вищими і становили 71% та 89% відповідно, AUC=0,915; 95% ДІ=0,851-0,978;  $p<0,001$ , рисунки 3.15 та 3.16.

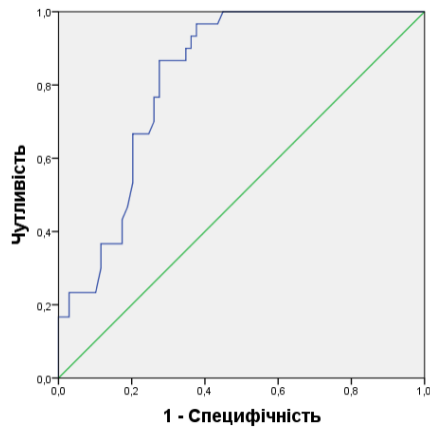


Рисунок 3.15. ROC-криві %fПСА у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при бпМРТ

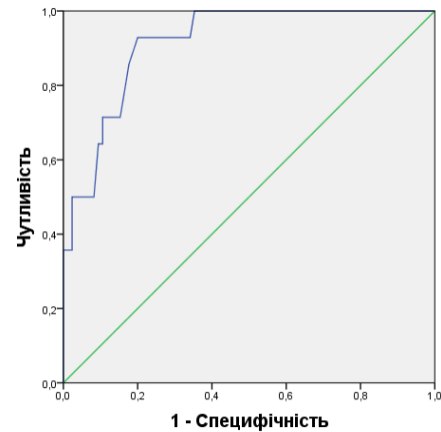


Рисунок 3.16. ROC-криві %fПСА у виявленні кзРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при бпМРТ

Автором були проаналізовані середні рівні щПСА у досліджуваних підгрупах у відповідності до балу за системою PI-RADS. Нами не виявлено достовірної різниці в підгрупах PI-RADS 1-5 ( $p>0,05$ ). На противагу цьому, ми спостерігали достовірну різницю у середніх значеннях щПСА при порівнянні підгрупи із ДГПЗ та РПЗ, які становили  $0,12\pm 0,4$  нг/мл/см<sup>3</sup> (95% ДІ: 0,11-0,12) та  $0,28\pm 0,35$  нг/мл/см<sup>3</sup> (95% ДІ: 0,21-0,35) відповідно ( $p=0,001$ ).

Водночас, середні значення щПСА в підгрупі із ХП не відрізнялись від інших підгруп ( $p>0,05$ ). Статистична характеристика середніх значень щПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS наведена в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Детальна статистична характеристика середніх значень щПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS

Бал за PI-RADS	щПСА, нг/мл/см <sup>3</sup>						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
1	19	0,12	0,05	0,10	0,15	0,03	0,19
2	26	0,13	0,03	0,12	0,14	0,03	0,17
3	54	0,23	0,37	0,13	0,33	0,02	2,34
4	40	0,20	0,07	0,18	0,22	0,13	0,54
5	39	0,29	0,40	0,16	0,42	0,14	2,35
P <sub>1,2</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>2,3</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>2,4</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>3,5</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>4,5</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

При порівнянні середніх значень щПСА в залежності від гістологічного заключення, статистично достовірні відмінності спостерігались між підгрупою ДГПЗ та ступенями кзРПЗ ISUP 3-5 ( $p < 0,05$ ) та між підгрупами раку простати ISUP 1 та ISUP 5 ( $p = 0,014$ ). В інших підгрупах такої різниці не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Ми відзначали зростання середніх значень щПСА із збільшенням категорії за PI-RADS та РПЗ за класифікацією ISUP рисунки 3.17 та 3.18.

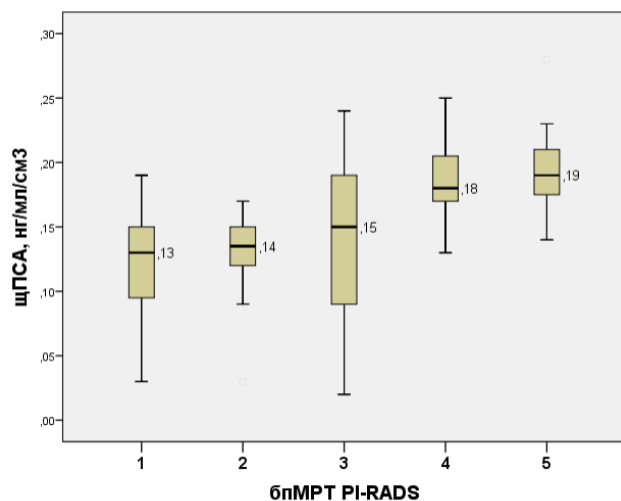


Рисунок 3.17. Коробкова діаграма рівнів і медіани щПСА в залежності від категорії PI-RADS

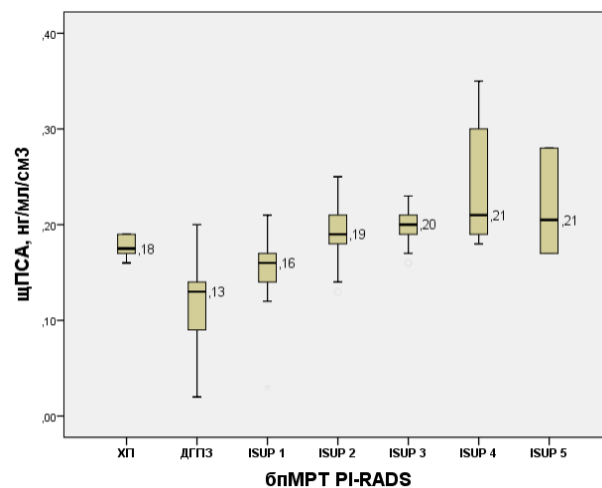


Рисунок 3.18. Коробкова діаграма рівнів і медіани щПСА в залежності від гістологічного діагнозу

При кореляційному аналізі між показником щПСА та категорією PI-RADS спостерігався дуже слабкий прямий кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=0,179$  ( $p=0,017$ ), рисунок 3.19.

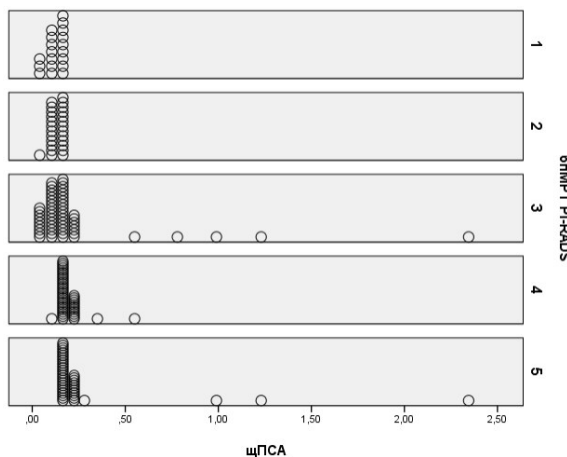


Рисунок 3.19. Діаграма розсіювання: рівень щПСА в залежності від PI-RADS

Однак, показовим є те, що ROC-аналіз при застосуванні щПСА для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за  $PI-RADS \leq 3$ , при граничній величині відсікання  $0,16$  нг/мл/см<sup>3</sup> продемонстрував кращу дискримінаційну здатність тесту, ніж при ПСА та %fПСА – чутливість та специфічність склали 70% та 80% відповідно,  $AUC=0,827$ ; 95% ДІ= $0,734-0,920$ ;  $p<0,001$ . Крім цього,

застосування щПСА для виявлення кЗРПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3, при граничній величині відсікання 0,18 нг/мл/см<sup>3</sup>, чутливість та специфічність були ще вищими і становили 93% та 92% відповідно, AUC=0,950; 95% ДІ=0,880-1,0;  $p<0,001$ , що свідчило про високу точність тесту (рисунки 3.20 та 3.21).

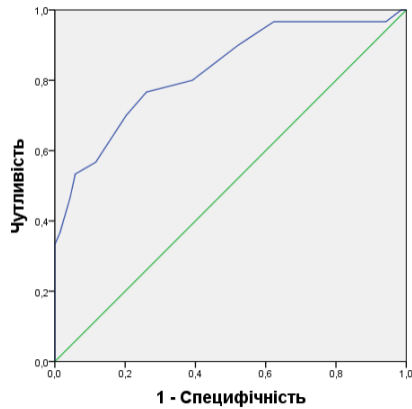


Рисунок 3.20. ROC-криві щПСА у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3

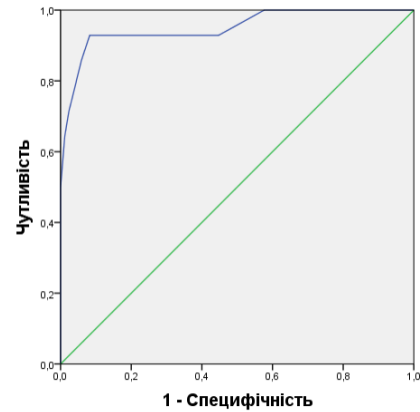


Рисунок 3.21. ROC-криві щПСА у виявленні кЗРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3

Нижче розглянемо кілька клінічних випадків застосування бпМРТ для оцінки ураження простати при підозрі на РПЗ.

**Клінічний випадок 1.** Пацієнт С., 58 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 4,87 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза збільшена, туго-еластична, дещо болюча. За даними бпМРТ: передміхурова залоза збільшеного розміру (4,6x6,2x4,5 см), об'єм – 67 мл. Щільність ПСА – 0,07 нг/мл/см<sup>3</sup>. *Перехідна зона:* значно збільшеного розміру, неомогенна в T2 режимі, з множинними ділянками гіпер- та гіпоінтенсивності в режимі T-2, кістозної атрофії (МР-картина "організованого хаосу"), що відповідає картині доброякісної гіперплазії простати (PI-RADS 1). *Периферична зона:* товщина зони збережена, неомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Білатерально, в середній та апікальній третинах залози, в задніх сегментах, фокальна ділянка розміром 4,5x1,1x2,4 см, незначно зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з нефокальним обмеженням

дифузії, із незначним зниженням ВКД (PI-RADS 2), рисунок 3.22. За гістологічними даними після проведення ПКБ – аденопростатит.

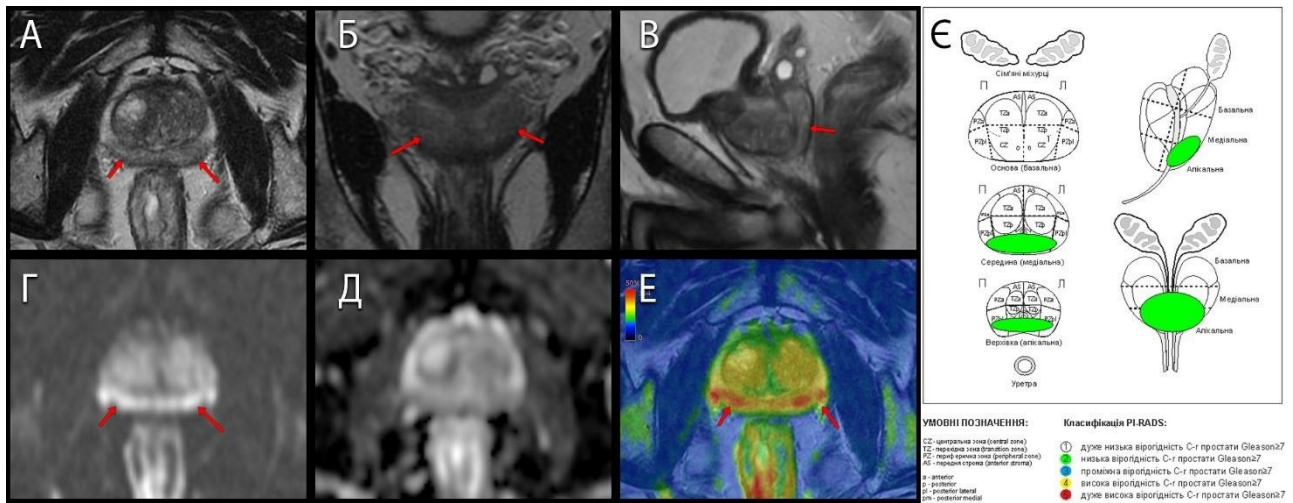


Рисунок 3.22. Ділянка периферичної зони простати зліва PI-RADS 2 (стрілки), найбільш вірогідно за рахунок хронічного запального процесу. МРТ-ознаки атрофічно-фіброзних змін периферичної зони простати. А: аксіальне T2-ЗЗ; Б: корональне T2-ЗЗ; В: сагітальне T2-ЗЗ; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-ЗЗ та ДЗЗ; Є: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (зеленим).

**Клінічний випадок 2.** Пацієнт У., 68 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 6,6 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза не збільшена, туго-еластична, не болюча. За даними бпМРТ: передміхурова залоза нормального розміру (2,3x4,1x3,9 см), об'єм – 19 мл. Щільність ПСА – 0,35 нг/мл/мл. *Периферична зона:* товщина зони збережена, негомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Зліва, в середній третині залози, в задньо-латеральному сегменті, вогнищева ділянка розміром 0,5x0,3x0,4 см, зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з невеликим обмеженням дифузії, посереднім зниженням ВКД (PI-RADS 3), рисунок 3.23. За гістологічними даними після проведення ПКБ – кнРПЗ, ISUP 1.



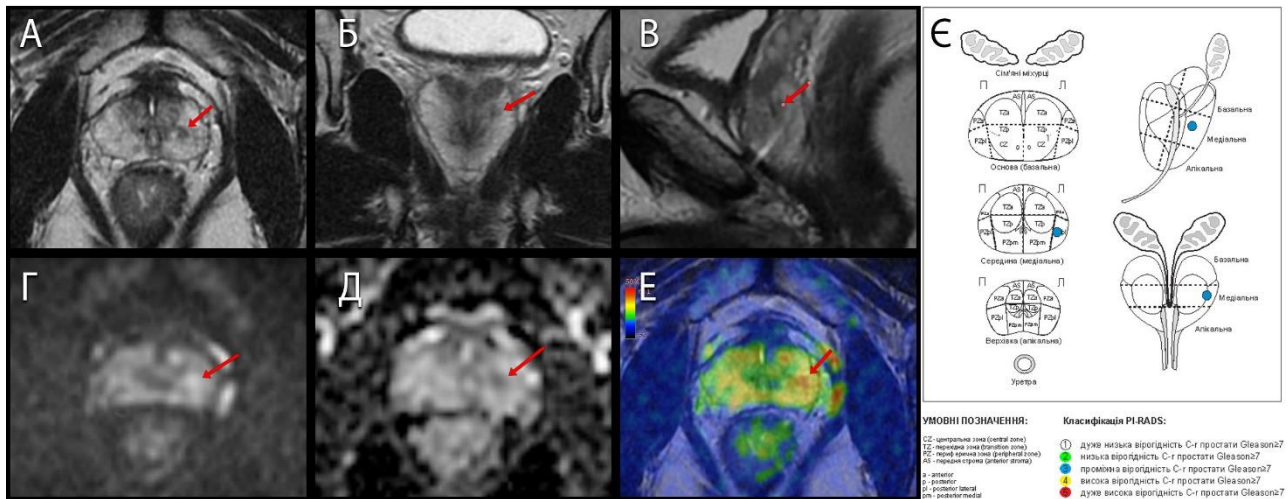


Рисунок 3.23. Ділянка периферичної зони простати зліва PI-RADS 3 (стрілки) без ознак екстрапростатичного поширення. А: аксіальне T2-ЗЗ; Б: корональне T2-ЗЗ; В: сагітальне T2-ЗЗ; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-ЗЗ та ДЗЗ; Є: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (синім).

**Клінічний випадок 3.** Пацієнт Б., 64 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 8,03 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза не збільшена, туго-еластична, в лівій долі пальпується ущільнений вузол. За даними бпМРТ: передміхурова залоза нормального розміру (2,8x4,3x2,9 см), об'єм – 18 мл. Щільність ПСА – 0,45 нг/мл/см<sup>3</sup>. *Периферична зона:* товщина зони збережена, негомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Зліва, в середній третині залози, в задньо-латеральному сегменті, вогнищева ділянка розміром 0,7x0,5x0,6 см, зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з обмеженням дифузії, зниженням ВКД (PI-RADS 4), рисунок 3.24. За гістологічними даними після проведення ПКБ – кзРПЗ, ISUP 2.

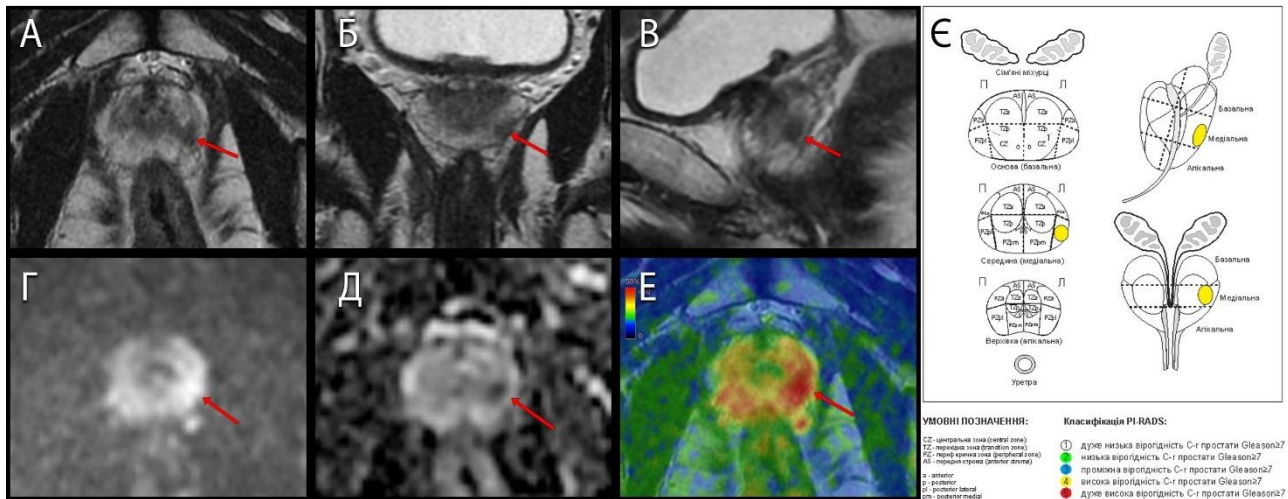


Рисунок 3.24. МРТ-ознаки С-г простати, ділянка периферичної зони простати зліва PI-RADS 4 (стрілки) без ознак екстрапростатичного поширення. А: аксіальне T2-ЗЗ; Б: корональне T2-ЗЗ; В: сагітальне T2-ЗЗ; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-ЗЗ та ДЗЗ; Є: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (жовтим).

**Клінічний випадок 4.** Пацієнт 3., 70 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 18,4 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза не збільшена, в лівій долі ущільнена, дещо болюча. За даними бпМРТ: передміхурова залоза нормального розміру (3,1x3,9x3,3 см), об'єм – 21 мл. Щільність ПСА – 0,88 нг/мл/см<sup>3</sup>. *Периферична зона:* товщина зони збережена, негомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Зліва, у всіх третинах залози, в задніх сегментах, з переходом на праву долю, вогнищева ділянка розміром 1,5x1x1,5x см, зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з обмеженням дифузії, зниженням ВКД (PI-RADS 5), рисунок 3.25. За гістологічними даними після проведення ПКБ – кзРПЗ, ISUP 3.

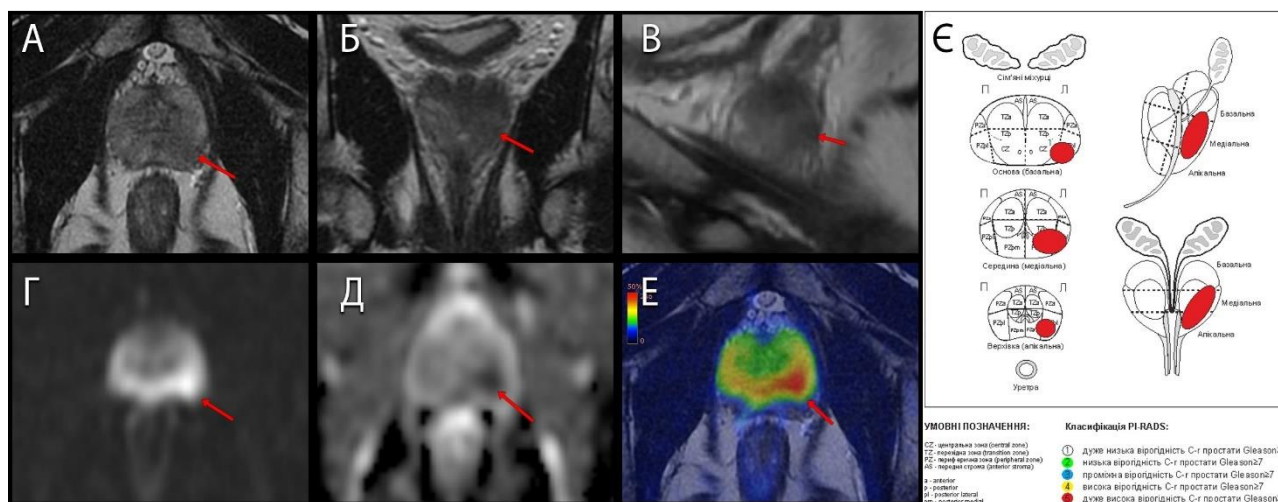


Рисунок 3.25. Ділянка периферичної зони простати PI-RADS 5 (стрілки) без ознак екстрапростатичного поширення. А: аксіальне T2-ЗЗ; Б: корональне T2-ЗЗ; В: сагітальне T2-ЗЗ; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-ЗЗ та ДЗЗ; Є: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (червоним).

### 3.1.2 Аналіз результатів мультипараметричної МРТ

Згідно результатів аналізу зображень на основі стандартного протоколу мпМРТ, розподіл уражень простати згідно балу за системою PI-RADS був наступним: PI-RADS 1 – 19 (10,7%) випадків, PI-RADS 2 – 26 (14,6%) випадків, PI-RADS 3 – 28 (15,7%) випадків, PI-RADS 4 – 66 (37,1%) випадків та PI-RADS 5 – 39 (21,9%) випадків (рисунок 3.26).

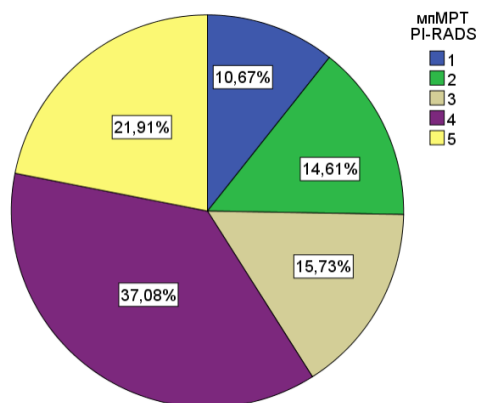


Рисунок 3.26 Розподіл балів згідно PI-RADS при оцінці уражень на основі мпМРТ

Як впливає з наведених вище даних, 26 (14,6%) випадків класифікованих згідно скороченого протоколу бпМРТ як ураження простати PI-RADS 3, були рекласифіковані (апгрейд) на основі стандартного протоколу мпМРТ, до PI-RADS 4 внаслідок застосування послідовності ДКП.

При співставленні результатів МРТ-ТПБП із балом за системою PI-RADS, було виявлено наступний розподіл у відповідності до діагнозу за даними гістологічних заключень (відсотки представлені для кожної із підгруп окремо). В підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 1 такі дані не відрізнялись від групи порівняння: РПЗ було виявлено у 2 (10,5%) хворих, при цьому в усіх двох випадках констатували високий ступінь диференціації пухлини (ISUP 1/GS 6), тобто клінічно незначними варіант новоутворення; ДГПЗ було діагностовано у 15 (79,9%) пацієнтів; активну форму ХП було виявлено у 2 (10,5%) хворих. В підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 2 розподіл також не відрізнявся від групи порівняння: РПЗ було виявлено у 3 (11,5%) хворих, при цьому в усіх випадках діагностовано кнРПЗ (ISUP 1/GS 6); у решті 23 (88,5) випадків було виявлено ДГПЗ.

До підгрупи хворих з оцінкою ураження простати PI-RADS 3 увійшло на 14,6% менше хворих, порівняно із групою порівняння бпМРТ внаслідок рекласифікації при застосуванні послідовності ДКП – усього 28 осіб: РПЗ було виявлено у 10 (35,7%) осіб, з них, у 7 (25,0%) діагностовано кнРПЗ ступеня за ISUP 1 (GS 6), у 3 (10,7%) випадках – ISUP 2 (GS 7=3+4), тобто усього 3 (10,7%) випадків кзРПЗ; ДГПЗ було діагностовано у 18 (64,3%) пацієнтів.

Водночас, внаслідок зазначеної вище рекласифікації при застосуванні ДКП зображень МРТ, до підгрупи із оцінкою ураження простати PI-RADS 4 увійшло 66 хворих, тобто на 60,6% більше випадків, порівняно із групою порівняння: частка виявленого РПЗ становила 50 (75,8%) хворих, з яких у 8 (12,1%) випадках діагностовано кнРПЗ ISUP 1 (GS 6), а у решті 42 (84,0%) випадках – клінічно значимий варіант новоутворення, при цьому, ступінь диференціації пухлини

ISUP 2 (GS 7=3+4) спостерігався у 19 (28,8%) хворих, ISUP 3 (GS 7=4+3) – у 16 (24,2%) хворих, ISUP 4 (GS 8=4 + 4, 3 + 5 і 5 + 3) – у 5 (7,6) пацієнтів та найнижчий ступінь диференціації РПЗ ISUP 5 (GS 9=4+5, 5+4, в той час, коли GS 10=5+5 не спостерігався) – у 2 (3,0%) осіб; ДГПЗ було діагностовано у 13 (19,7%) пацієнтів, а активний ХП та аденопростатит було виявлено у 3 (4,5%) осіб.

Таким чином, серед 26 випадків перекласифікації уражень простати (апгрейду до категорії PI-RADS 4) на основі аналізу даних мпМРТ, які початково отримали 3 бали за системою PI-RADS при аналізі зображень бпМРТ, був наступний розподіл згідно гістологічних заключень (відсотки наведені від загальної кількості уражень категорії PI-RADS 3 за даними бпМРТ): 4 (7,41%) хворих із кнРПЗ (ISUP 1), 11 (20,4%) хворих із кзРПЗ, а саме – 7 (13%) ступеню ISUP 2 та 4 (7,4%) ступеню ISUP 3, 10 (18,5%) випадків ДГПЗ та 1 (1,9%) випадок ХП.

З-поміж 39 пацієнтів із оцінкою уражень простати PI-RADS 5, що відповідало найвищому ризику наявності кзРПЗ розподіл був наступний: РПЗ спостерігався у переважній більшості випадків, а саме – у 37 (94,9%) хворих, з яких лише у 3 (7,7%) випадках діагностовано клінічно незначимий варіант РПЗ, тобто ISUP 1 (GS 6), а у решті 34 (87,2%) випадках – кзРПЗ, при чому, констатувалось зростання частки пухлин високого ступеню за Gleason – ступінь диференціації пухлини ISUP 2 (GS 7=3+4) спостерігався у 13 (33,3%) хворих, ISUP 3 (GS 7=4+3) – у 11 (28,2%) хворих, ISUP 4 (GS 8=4 + 4, 3 + 5 і 5 + 3) – у 6 (15,4) пацієнтів та ISUP 5 (GS 9=4+5, 5+4, при цьому GS 10=5+5 не був виявлений) – у 4 (10,3%) осіб; ДГПЗ в поєднанні із хронічним простатитом було діагностовано 1 (2,6%) хворого та гранулематозний простатит також у 1 (2,6%) пацієнта.

В цілому, було виявлено 79 (44,4%) випадків кзРПЗ, 23 (12,9%) випадків кнРПЗ, 70 (39,3%) випадків ДГПЗ та 6 (3,4%) випадків ХП. Зазначимо, що у 72% пацієнтів із гістологічно верифікованим РПЗ, в тканинних зразках також виявляли ДГПЗ та/або хронічний запальний процес в неактивній чи активній

фазі. Діаграма співвідношення гістологічних діагнозів в залежності від оцінки за системою PI-RADS представлена на рисунку 3.27.

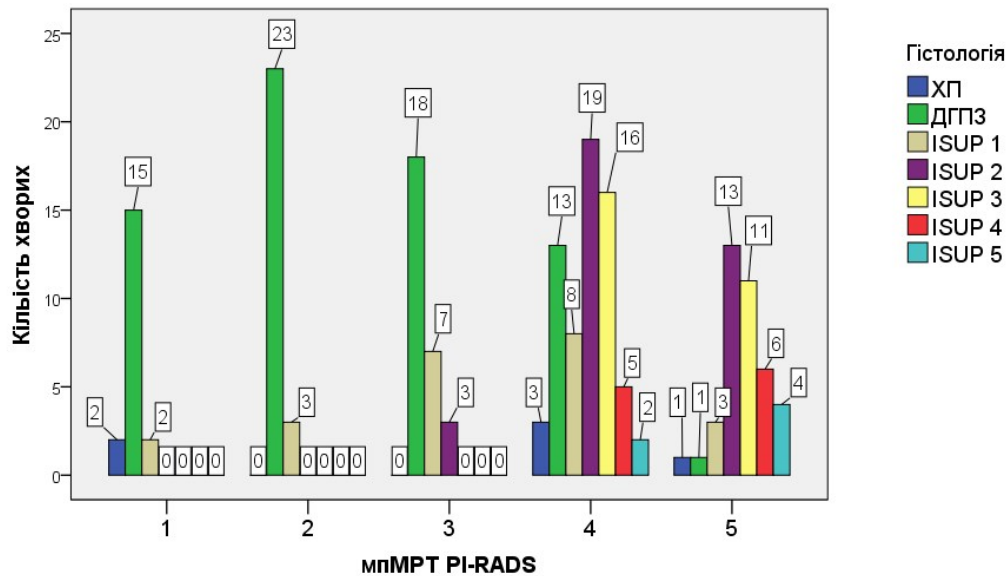


Рисунок 3.27. Діаграма співвідношення гістологічних діагнозів в залежності від оцінки за системою PI-RADS за даними мпМРТ. Умовні позначення: РПЗ – рак передміхурової залози; ДГПЗ - доброякісна гіперплазія передміхурової залози; ХП – хронічний простатит

Як і у випадку із бпМРТ, із всіх хворих на кнРПЗ впродовж періоду дослідження 6 (23,1%) пацієнтів знаходилось на активному спостереженні, з яких у жодному випадку не було виявлено змін у категорії ISUP при повторних біопсіях (усі хворі із ураженням PI-RADS 3); 10 (43,5%) хворим, у зв'язку із відповідними показами було виконано радикальну простатектомію, в середньому через 5 місяців після проведення МРТ простати. Серед цієї категорії пацієнтів у 2 (20,0%), згідно даних патоморфології, відзначали зміну категорії з кнРПЗ на кзРПЗ, при тому, що під час проведення бпМРТ у всіх випадках було констатовано ураження категорії PI-RADS 3. Із 70 пацієнтів із ДГПЗ, впродовж періоду дослідження 23 (32,9%) була проведена ТУРП, при цьому, у жодному випадку за даними патоморфологічних заключень, РПЗ виявлено не було.

В результаті аналізу об'єм передміхурової залози у досліджуваних підгрупах пацієнтів в залежності від категорії PI-RADS, не було виявлено статистично достовірної різниці у жодній з підгруп ( $p > 0,05$ ), таблиця 3.7.

Таблиця 3.7

Статистичні показники об'єму передміхурової залози в залежності від категорії PI-RADS згідно даних мпМРТ

Бал за PI-RADS	Об'єм передміхурової залози, см <sup>3</sup>						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
PI-RADS 1	19	49,95*	21,45	39,62	60,29	22,39	92,34
PI-RADS 2	26	51,62*	23,39	42,17	61,06	21,93	94,36
PI-RADS 3	28	54,73*	21,23	46,50	62,97	21,94	96,63
PI-RADS 4	66	61,26*	22,29	55,78	66,74	20,16	97,33
PI-RADS 5	39	54,37*	23,52	46,75	62,00	19,48	96,11
Всього	178	56,11	22,63	52,76	59,45	19,48	97,33

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

\* $p > 0,05$

Відмінності об'єму передміхурової залози у підгрупах хворих в залежності від патоморфологічного діагнозу також не були статистично достовірними ( $p > 0,05$ ), і вже були нами наведені у таблиці 3.3 попереднього підрозділу.

В результаті аналізу наявності МР-ознак ЕПП РПЗ в парапростатичну жирову клітковину в досліджуваних підгрупах на основі даних мпМРТ, було отримано наступні результати: усі пацієнти входили до підгрупи PI-RADS 5, при цьому, із 37 пацієнтів із оцінкою ураження простати PI-RADS 5 та верифікованим РПЗ, МР-ознаки ЕПП спостерігались у 9 (24,3%) хворих, з них у двох з ступенем диференціації ISUP 3, у трьох із ISUP 4 та у чотирьох із ступенем ISUP 5.

За даними аналізу частоти присутності МР-ознак ICM у хворих на РПЗ на основі даних мпМРТ, було виявлено, що із 37 пацієнтів із оцінкою ураження простати PI-RADS 5, МР-ознаки ICM спостерігали у 10 (27,0%) хворих, з них у

трьох з ступенем диференціації ISUP 3, у трьох із ISUP 4 та у чотирьох із ступенем ISUP 5.

При оцінці на основі даних мпМРТ наявності МР-ознак N+ лімфовузлів тазу, не було виявлено відмінностей порівняно із бпМРТ: у підгрупах хворих із оцінками PI-RADS 1-2 не було випадків присутніх ознак N+ лімфовузлів; у підгрупі з оцінкою ураження простати PI-RADS 3, з 25 хворих із верифікованим гістологічно РПЗ, у 3 (12,0%) визначались ознаки вторинного ураження лімфовузлів тазу, в усіх випадках це був кзРПЗ (ISUP 3); з 35 пацієнтів, у яких ураження простати було оцінено, як PI-RADS 4, у 5 (14,3%) спостерігали МР-ознаки N+, при цьому, у всіх випадках це був кзРПЗ (ISUP 3-5); з 37 пацієнтів підгрупи PI-RADS 5, МР-ознаки вторинно уражених лімфовузлів тазу виявляли у 8 (21,6%), це були виключно випадки кзРПЗ, переважно ступенів ISUP 4 і 5.

За даними мпМРТ ознаки вторинного ураження кісток тазу визначали у 5 (14,3%) з 35 хворих підгрупи PI-RADS 4 та у 7 (18,9%) пацієнтів підгрупи PI-RADS 5, у всіх випадках це був клінічно значимий варіант РПЗ ступенів ISUP 3-5. Для верифікації діагнозу усім пацієнтам проводилась остеосцинтиграфія, дані якої у всіх випадках корелювали із мпМРТ, відмінностей від протоколу бпМРТ ми не спостерігали.

В результаті проведення ROC-аналізу, було виявлено, що застосування мпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (показом до проведення пункційної біопсії простати) вважали оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність склали 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 85% та 76% відповідно, AUC=0,860; 95% ДІ=0,804-0,916;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування мпМРТ з метою виявлення кзРПЗ, за умови, якщо позитивним результатом вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 96% та 71% відповідно, AUC= 0,882; 95% ДІ=0,833-0,931;  $p < 0,001$ , рисунки 3.28 та 3.29.



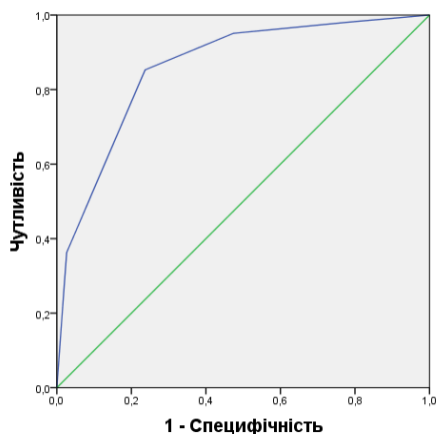


Рисунок 3.28. ROC-криві мпМРТ у виявленні будь-якого РПЗ

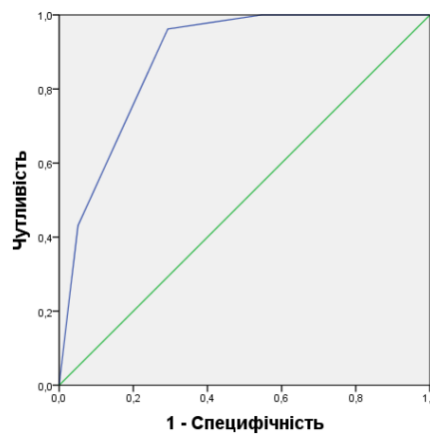


Рисунок 3.29. ROC-криві мпМРТ у виявленні кзРПЗ

Для оцінки діагностичної ролі рівнів основних маркерів РПЗ – загального сироваткового ПСА, %fПСА та щПСА у пацієнтів досліджуваних підгруп основної групи, з метою визначення наявності РПЗ в цілому, та кзРПЗ у підгрупах хворих із негативним (PI-RADS 1-2) та проміжним результатом мпМРТ при ураженні простати категорії PI-RADS 3, нами був проведений статистичний аналіз значень цих показників.

Нами було виявлено, що при порівнянні середніх рівнів сироваткового загального ПСА у досліджуваних підгрупах у відповідності до балу за системою PI-RADS, достовірна різниця спостерігалась в підгрупах PI-RADS 1 та PI-RADS 5 ( $p < 0,001$ ), PI-RADS 2 та PI-RADS 5 ( $p < 0,001$ ), PI-RADS 3 та PI-RADS 5 ( $p < 0,001$ ) і між підгрупами PI-RADS 4 та PI-RADS 5 ( $p = 0,011$ ).

У решті підгруп при порівнянні такої різниці не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Детальна статистична характеристика середніх значень загального сироваткового ПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS при мпМРТ наведена в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Детальна статистична характеристика середніх значень загального сироваткового ПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS

Бал за PI-RADS	Загальний ПСА, нг/мл						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
1	19	4,91	1,10	4,38	5,44	3,98	8,32
2	26	4,90	0,99	4,50	5,30	3,76	8,32
3	28	5,06	1,12	4,62	5,49	3,89	8,23
4	66	7,63	4,39	6,55	8,71	4,23	25,56
5	39	11,17	9,71	8,02	14,31	4,56	45,67
P <sub>1,2</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	0,290	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,3</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>2,4</sub>	-	0,179	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	0,208	-	-	-	-	-
P <sub>3,5</sub>	-	0,000	-	-	-	-	-
P <sub>4,5</sub>	-	0,011	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

Водночас, ми відзначали зростання середніх значень загального ПСА із збільшенням категорії РПЗ за PI-RADS (рисунок 3.30), та класифікацією ISUP, що було раніше відображено на рисунку 3.8 у попередньому підрозділі. Як продемонстровано, спостерігалось суттєве взаємонакладання показників ПСА у підгрупах хворих між собою, достовірна різниця у середніх значеннях ПСА спостерігалась лише в деяких підгрупах, що також вже представлено у підрозділі 3.11. При проведенні кореляційного аналізу між показником загального ПСА та категорією PI-RADS при мпМРТ спостерігався слабкий прямий кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=365$  ( $p<0,001$ ), рисунок 3.31.

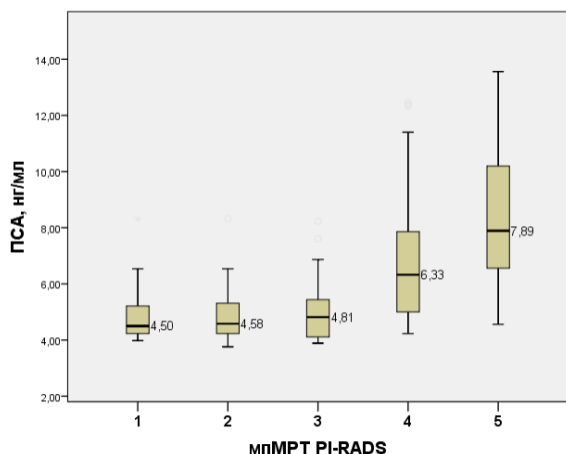


Рисунок 3.30. Коробкова діаграма рівнів і медіани загального ПСА в залежності від категорії PI-RADS при mpMPT

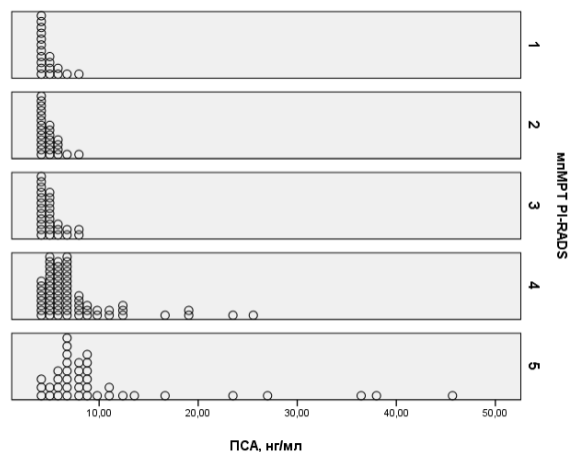


Рисунок 3.31. Діаграма розсіювання: рівень загального ПСА в залежності від PI-RADS при mpMPT

При проведенні ROC-аналізу при застосуванні загального ПСА для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3, при граничній величині відсікання 4,5 нг/мл, чутливість та специфічність склали 53% та 36% відповідно, однак, тест виявився статистично не достовірним – AUC=0,363; 95% ДІ=0,231-0,495; p=0,103. Водночас, застосування загального ПСА для виявлення кзРПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3, при граничній величині відсікання 4,6 нг/мл, чутливість та специфічність були вищими і становили 67% та 44% відповідно, проте, тест також був статистично ненадійним – AUC=0,395; 95% ДІ=0,212-0,578; p=0,541, рисунки 3.32 та 3.33.

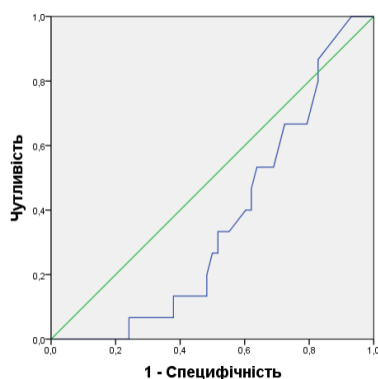


Рисунок 3.32. ROC-криві загального ПСА у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3

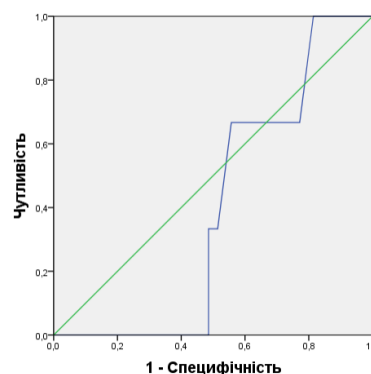


Рисунок 3.33. ROC-криві загального ПСА у виявленні кзРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3

За даними аналізу середніх рівнів %fПСА у досліджуваних підгрупах у відповідності до балу за системою PI-RADS, не виявлено достовірної різниці в підгрупах PI-RADS 1 та PI-RADS 2 ( $p=0,982$ ), та в підгрупах PI-RADS 4 та PI-RADS 5 ( $p=0,994$ ), а у решті підгруп при порівнянні була статистично достовірна різниця ( $p<0,05$ ). Детальна статистична характеристика середніх значень %fПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS наведена в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Детальна статистична характеристика середніх значень %fПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS при мпМРТ

Бал за PI-RADS	%fПСА, %						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
1	19	22,99	4,32	20,91	25,08	13,56	27,65
2	26	22,31	4,93	20,31	24,30	10,29	27,65
3	28	17,77	4,61	15,99	19,56	8,98	26,00
4	66	14,34	3,88	13,39	15,29	5,67	23,45
5	39	14,00	3,57	12,84	15,15	6,78	21,46
P <sub>1,2</sub>	-	0,982	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,3</sub>	-	0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	0,003	-	-	-	-	-
P <sub>3,5</sub>	-	0,003	-	-	-	-	-
P <sub>4,5</sub>	-	0,994	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

Як вже було продемонстровано у попередньому підрозділі (рисунок 3.13), при порівнянні середніх значень %fПСА в залежності від гістологічного заключення, статистично достовірні відмінності спостерігались між підгрупою ДГПЗ та усіма ISUP-ступенями РПЗ ( $p<0,001$ ); між раком простати ступеню ISUP

1 та ISUP 3, ISUP 5 ( $p < 0,05$ ). В інших підгрупах такої різниці не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Крім цього, ми відзначали тенденцію до зменшення середніх значень %fПСА із збільшенням категорії за PI-RADS при мпМРТ рисунок 3.34. При кореляційному аналізі між показником загального ПСА та категорією PI-RADS спостерігався сильний зворотній кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = -0,625$  ( $p < 0,001$ ), рисунок 3.35.

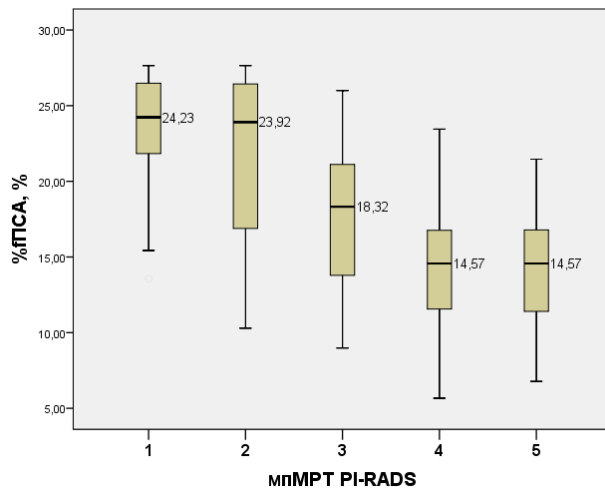


Рисунок 3.34. Коробкова діаграма рівнів і медіани %fПСА в залежності від категорії PI-RADS при мпМРТ

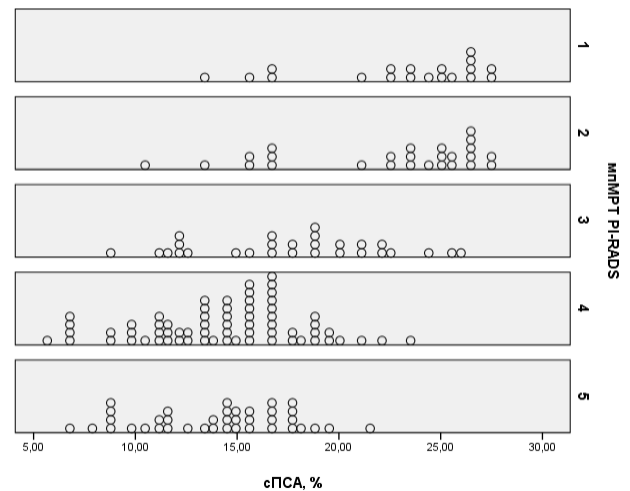


Рисунок 3.35. Діаграма розсіювання: рівень %fПСА в залежності від PI-RADS при мпМРТ

ROC-аналіз при застосуванні %fПСА для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за  $PI-RADS \leq 3$  при мпМРТ, при граничній величині відсікання 18,32% продемонстрував вищі, ніж при ПСА чутливість та специфічність – 73% та 76% відповідно,  $AUC = 0,803$ ; 95% ДІ=0,705-0,900;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування %fПСА для виявлення кзРПЗ при категоріях оцінки за  $PI-RADS \leq 3$ , при граничній величині відсікання 16,12%, чутливість та специфічність були вищими і становили 100% та 83% відповідно,  $AUC = 0,933$ ; 95% ДІ=0,838-1,0;  $p = 0,011$ , рисунки 3.36 та 3.37.

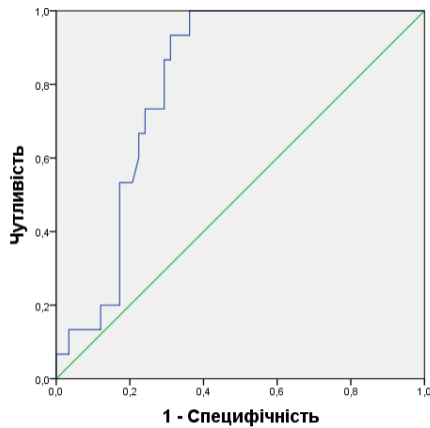


Рисунок 3.36. ROC-криві %fПСА у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при мпМРТ

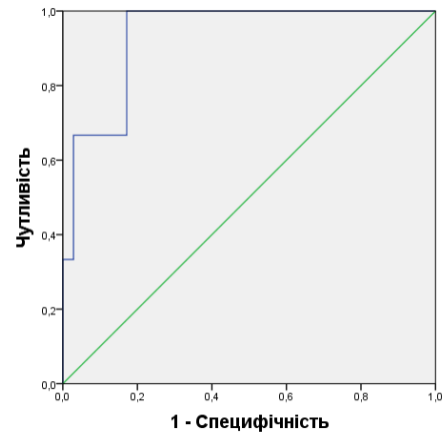


Рисунок 3.37. ROC-криві %fПСА у виявленні кзРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при мпМРТ

Крім цього, були проаналізовані середні рівні щПСА у досліджуваних підгрупах у відповідності до балу за системою PI-RADS заданими мпМРТ. Нами не виявлено достовірної різниці в підгрупах PI-RADS 1-5 ( $p>0,05$ ). Однак, ми спостерігали достовірну різницю у середніх значеннях щПСА при порівнянні підгрупи із ДГПЗ та усіма ступенями ISUP РПЗ відповідно ( $p=0,001$ ), тоді коли, середнє значення щПСА в підгрупі із ХП не відрізнялись від інших підгруп ( $p>0,05$ ). Статистична характеристика середніх значень щПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS за даними мпМРТ наведена в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Детальна статистична характеристика середніх значень щПСА в залежності від категорії ураження простати за PI-RADS при мпМРТ

Бал за PI-RADS	щПСА, нг/мл/см <sup>3</sup>						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
1	19	0,12	0,05	0,10	0,15	0,03	0,19
2	26	0,13	0,03	0,12	0,14	0,03	0,17

3	28	0,13	0,05	0,11	0,15	0,02	0,24
4	66	0,25	0,33	0,17	0,33	0,03	2,34
5	39	0,29	0,40	0,16	0,42	0,14	2,35
P <sub>1,2</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	0,368	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	0,189	-	-	-	-	-
P <sub>2,3</sub>	-	1,000	-	-	-	-	-
P <sub>2,4</sub>	-	0,307	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	0,145	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	0,278	-	-	-	-	-
P <sub>3,5</sub>	-	0,128	-	-	-	-	-
P <sub>4,5</sub>	-	0,958	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

Водночас, і що є більш важливим, при порівнянні середніх значень щПСА в залежності від гістологічного заключення, спостерігали статистично достовірні відмінності між підгрупою ДГПЗ та ступенями кзРПЗ ISUP 3-5 ( $p < 0,05$ ) та між підгрупами раку простати ISUP 1 та ISUP 5 ( $p = 0,014$ ). Констатувалось зростання середніх значень щПСА із збільшенням категорії за PI-RADS за даними мпМРТ рисунок 3.38. В той же час, при кореляційному аналізі між показником щПСА та категорією PI-RADS спостерігався слабкий прямий кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r = 0,229$  ( $p = 0,002$ ), рисунок 3.39.

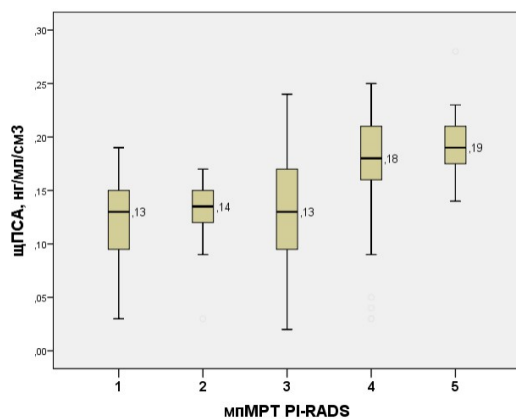


Рисунок 3.38. Коробкова діаграма рівнів і медіани щПСА в залежності від категорії PI-RADS при мпМРТ

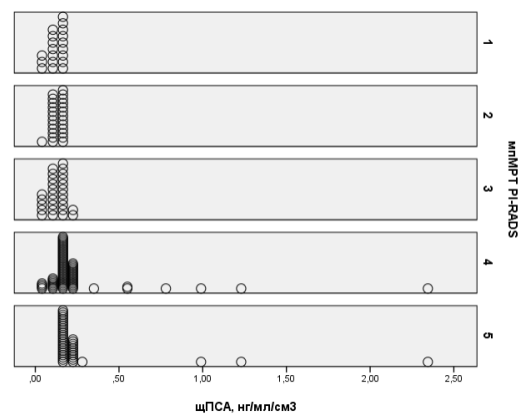


Рисунок 3.39. Діаграма розсіювання: рівень щПСА в залежності від PI-RADS при мпМРТ

На протывагу бпМРТ, ROC-аналіз при застосуванні щПСА для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3 за даними мпМРТ, при граничній величині відсікання 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup> показав нижчу дискримінаційну здатність тесту, ніж ПСА та %fПСА – чутливість та специфічність склали всього 53% та 71% відповідно, а тест виявився ненадійним – AUC=0,648; 95% ДІ=0,491-0,804; p=0,08. Окрім цього, застосування щПСА для виявлення кзРПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3, при граничній величині відсікання 0,19 нг/мл/см<sup>3</sup>, чутливість та специфічність були вищими і становили 67% та 96% відповідно, однак, при досить широкій площі під кривою, тесту бракувало достовірності – AUC=0,807; 95% ДІ=0,880-1,0; p=0,07 (рисунки 3.40 та 3.41).

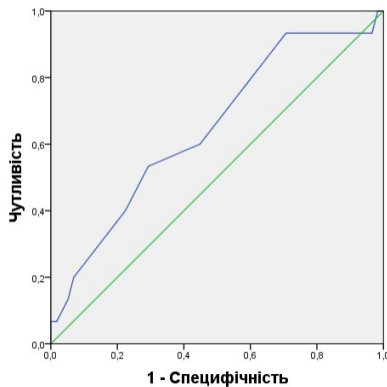


Рисунок 3.40. ROC-криві щПСА у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при мпМРТ

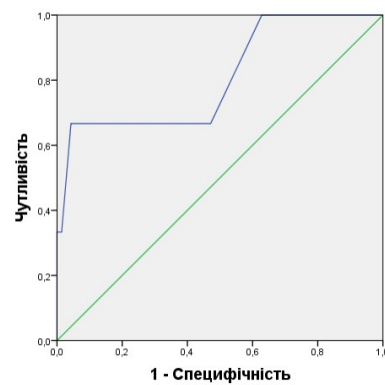


Рисунок 3.41. ROC-криві щПСА у виявленні кзРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при мпМРТ

**Клінічний випадок 5.** Пацієнт С., 63 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 11,4 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза збільшена, туго-еластична, не болюча, пальпується дещо ущільнений вузол зліва. За даними мпМРТ: простата збільшеного розміру (3,9x6,4x4,3 см), об'єм – 56 мл. Щільність – 0,09 нг/мл/мл. *Перехідна зона:* збільшеного розміру, негомогенна в T2 режимі, з множинними ділянками гіпер- та гіпоінтенсивності в режимі T-2, кістозної атрофії (MP-картина "організованого хаосу"), що відповідає картині доброякісної гіперплазії простати (PI-RADS 1). *Периферична зона:* товщина зони збережена,



негомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Зліва, в середній третині залози, в задніх сегментах, вогнищева ділянка розміром 1,7x1,6x1,5 см, дещо зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з обмеженням дифузії, невеликим зниженням ВКД, раннім накопиченням контрасту (PI-RADS 4), криві динамічного контрастування в даній зоні другого типу, що не є специфічним для С-г, рисунок 3.42. За гістологічними даними після проведення ПКБ – ДГПЗ із ділянками неактивного запального процесу.

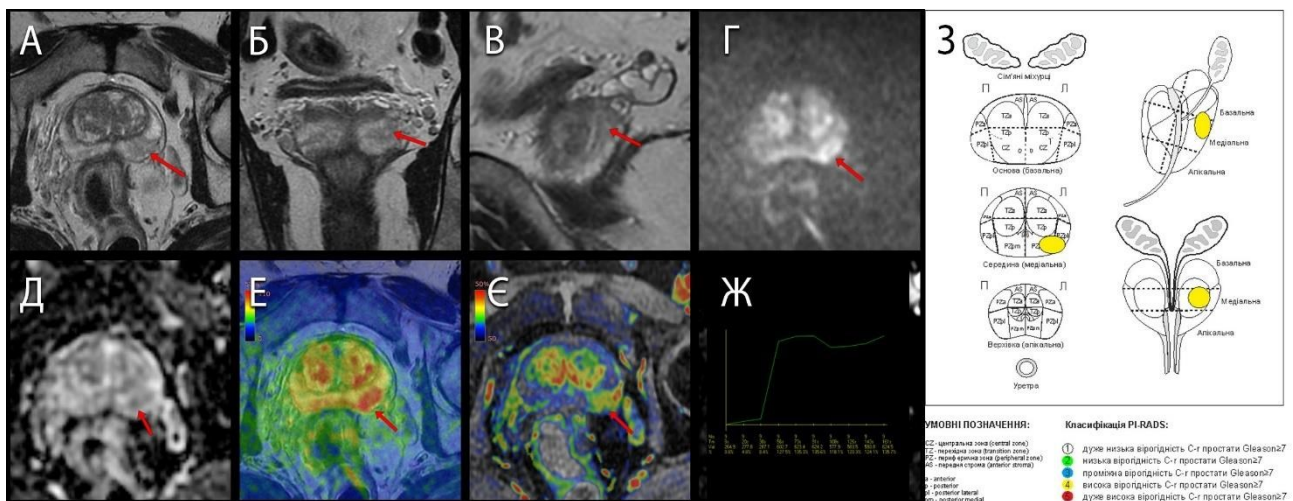


Рисунок 3.42. Ділянка периферичної зони простати PI-RADS 4 (стрілки) вірогідніше за рахунок хронічних запальних змін, проте, повністю виключити С-г не можна. А: аксіальне T2-33; Б: корональне T2-33; В: сагітальне T2-33; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-33 та ДЗЗ; Є: фузія аксіальних T1-33 LAVA та карти пост-процесінгу ДКП за алгоритмом Positive Enhancement Integral; Ж: часова крива ДКП; 3: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (жовтим).

**Клінічний випадок 6.** Пацієнт Г., 59 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 11,4 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза не збільшена, туго-еластична, не болюча, пальпується ущільнений вузол медіально, більше справа. За даними мпМРТ: простата нормального розміру (3,1x3,9x4,6 см), об’єм – 29 мл. Щільність ПСА – 0,39 нг/мл/мл. *Периферична зона:* товщина зони збережена, негомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Медіально, в апікальній третині залози, в задньо-медіальних сегментах (дещо більше справа), вогнищева ділянка

розміром 0,7x0,5x1 см, зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з обмеженням дифузії, зниженням ВКД, раннім накопиченням контрасту (PI-RADS 4), криві динамічного контрастування в даній зоні із пришвидшеним wash-in (гіперваскулярний тип), що є найбільш характерним для С-г, рисунок 3.43. За гістологічними даними після проведення ПКБ – РПЗ, ISUP 3.

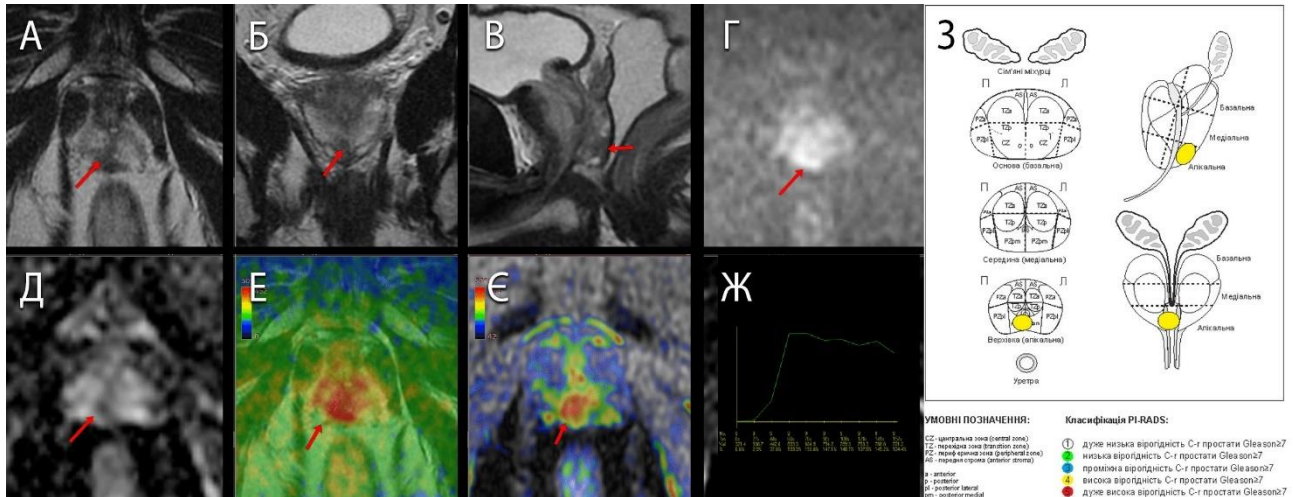


Рисунок 3.43. Ділянка периферичної зони простати PI-RADS 4 (стрілки) без ознак екстрапростатичного поширення. А: аксіальне T2-33; Б: корональне T2-33; В: сагітальне T2-33; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-33 та ДЗЗ; Є: фузія аксіальних T1-33 LAVA та карти пост-процесінгу ДКП за алгоритмом Positive Enhancement Integral; Ж: часова крива ДКП; 3: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (жовтим).

### 3.1.3 Порівняння ефективності біпараметричної та мультипараметричної МРТ у виявленні РПЗ

В результаті порівняння часток гістологічно виявленого клінічно значимого та незначимого РПЗ, а також не РПЗ (ДГПЗ, ХП), в залежності від категорії PI-RADS 3 або PI-RADS 4 за результатами бпМРТ та мпМРТ, було виявлено наступні відмінності. При ураженнях простати класифікованих, як PI-RADS 3, застосування мпМРТ не демонструвало переваг над бпМРТ, оскільки останнє дозволяло зменшити на 5,4% виявлення кнРПЗ та збільшити на 15,2%

виявлення кзРПЗ, при цьому, частка доброякісних уражень простати в даній категорії була меншою на 10,5% у порівнянні із мпМРТ (рисунок 3.44).

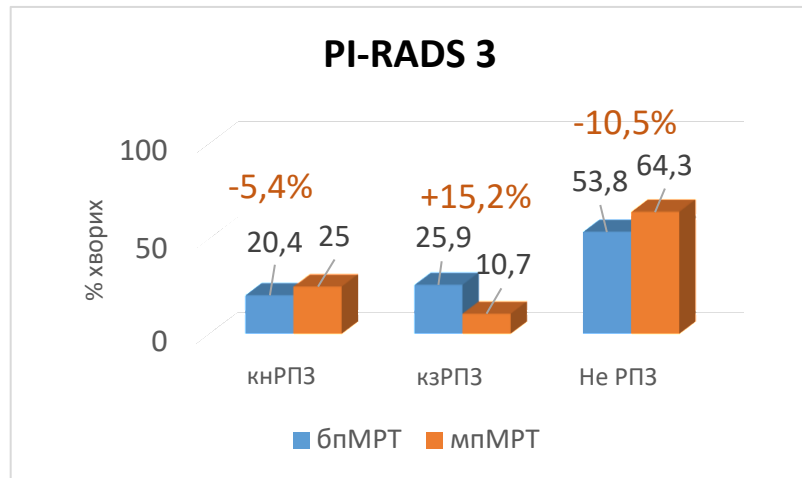


Рисунок 3.44. Відсоткове співвідношення гістологічно верифікованого клінічно значимого, клінічно незначимого РПЗ та не РПЗ (ДГПЗ, ХП) у категорії PI-RADS 3 за результатами бпМРТ та мпМРТ

Водночас, при ураженнях простати класифікованих, як PI-RADS 4, ми спостерігали іншу тенденцію: хоча бпМРТ у порівнянні із мпМРТ виявляло на 2,1% менше кнРПЗ, остання дозволяла виявити на 6,5% більше кзРПЗ, тоді як частка доброякісних уражень простати в даній категорії при бпМРТ була меншою на 11,7% у порівнянні із мпМРТ (рисунок 3.45).

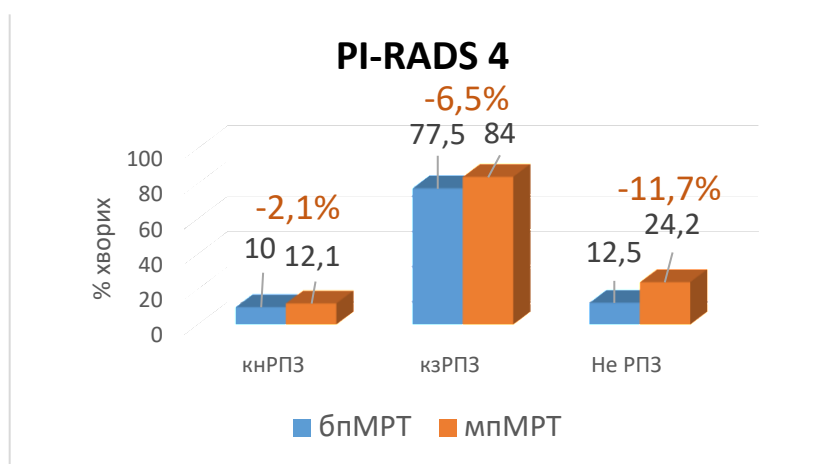


Рисунок 3.45. Відсоткове співвідношення гістологічно верифікованого клінічно значимого, клінічно незначимого РПЗ та не РПЗ (ДГПЗ, ХП) у категорії PI-RADS 4 за результатами бпМРТ та мпМРТ

Щодо МРТ-ознак у хворих із РПЗ пов'язаних із наявністю локально-поширеної стадії захворювання, то слід зазначити, що застосування послідовності ДКП при проведенні мпМРТ не дозволяло додатково, порівняно із бпМРТ, виявляти ознаки ЕПП в парапростатичну жирову клітковину, так само, як і МР-ознаки ІСМ. Дане спостереження є логічним, оскільки для стадіювання РПЗ ведучою послідовністю є T2-33, яка не передбачає використання контрастних речовин.

При оцінці на основі даних мпМРТ наявності МР-ознак N+ лімфовузлів тазу, не було виявлено відмінностей порівняно із бпМРТ, що ми пояснюємо обмеженою інформацією послідовності ДКП для диференціації негативними вузлами, оскільки основним загальноприйнятим критерієм такого розрізнення є не характер накопичення контрасту у лімфовузлі, а його розмір (дивись розділ «Матеріали і методи дослідження»). Слід зазначити, що ми також не спостерігали відмінностей у частоті МР-ознак метастатичного ураження кісток тазу при застосуванні протоколів бпМРТ та мпМРТ, що може бути пояснено тим, що ведучими послідовностями для виявлення таких уражень є T1-33, T2-33, ДЗЗ і в останню чергу – ДКП.

На основі таких даних можна стверджувати, що проведення бпМРТ найбільш доцільним хворим із низьким ризиком клінічно значимого захворювання, що передбачає оцінку рівнів загального, вільного та щільності ПСА.

### **3.2 Застосування маркерів на основі МРТ для диференційної діагностики і визначення ступеню раку передміхурової залози**

Наступна частина дослідження була проведена з метою оцінки діагностичної вартості маркерів на основі МРТ для диференційної діагностики і визначення ступеню згідно шкали ISUP раку передміхурової залози. Для цього, усіх хворих попередньої частини дослідження (n=178) було розділено на групи у відповідності до гістологічного діагнозу: основна група – хворі із РПЗ (n=102),

група порівняння 1 – хворі з ДГПЗ (n=70), група порівняння 2 – пацієнти з ХП (n=6). У якості контрольної групи було використано МРТ-дані здорових волонтерів віком від 30 до 35 років (n=15), за умови дотримання у них усіх наступних критеріїв включення: відсутність в анамнезі захворювань простати та нижніх сечовивідних шляхів, показник загального ПСА <1 нг/мл, нормальний розмір простати ( $\leq 30 \text{ см}^3$ ), відсутність відхилень за даними мпМРТ простати (PI-RADS 1). В усіх осіб контрольної групи МРТ здійснювалось за скороченим протоколом бпМРТ, тобто без введення контрастних речовин. Усім хворим проводилось визначення показнику ВКД на основі ВКД-карт над ділянкою ураження, для ідентифікації якої застосовували дані ДЗЗ та Т2-ЗЗ. Особам контрольної групи проводили заміри ВКД над нормальною периферичною та перехідною зонами окремо.

При аналізі показників ВКД ділянки ураження простати в основній групі та групах порівняння, а також нормальної паренхіми простати в контрольній групі, було отримано статистично достовірну різницю між середніми значеннями ВКД у хворих із РПЗ порівняно із ДГПЗ, ХП та нормальною тканиною передміхурової залози, які становили  $0,74 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,  $1,16 \pm 0,16 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ,  $1,10 \pm 0,04 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  та  $1,78 \pm 0,29 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Водночас, такої різниці не було при порівнянні груп хворих на ДГПЗ та ХП ( $p > 0,05$ ), рисунок 3.46. Також ми не спостерігали достовірної відмінності між середніми значеннями ВКД нормальної паренхіми простати периферичної та перехідної зони, які складали  $1,8 \pm 0,37 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  та  $1,75 \pm 0,19 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ( $p > 0,05$ ). Проте, така різниця існувала в підгрупах РПЗ ступеню ISUP 1 (тобто кнРПЗ) порівняно із всіма іншими підгрупами кзРПЗ ISUP 2-5 ( $p < 0,05$ ). В середині підгруп кзРПЗ ISUP 2-5 відмінностей у середніх значеннях ВКД не спостерігалось ( $p > 0,05$ ), рисунок 3.47. Детальна статистична характеристика значень ВКД досліджуваних груп та підгруп відображена у таблиці 3.11.

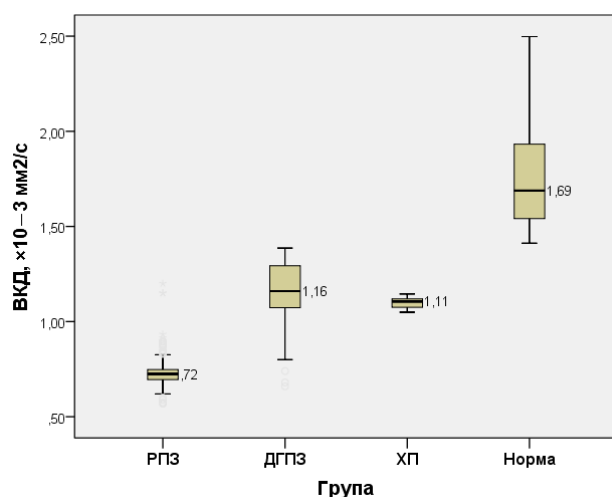


Рисунок 3.46. Коробкова діаграма показників і медіани ВКД в залежності діагнозу

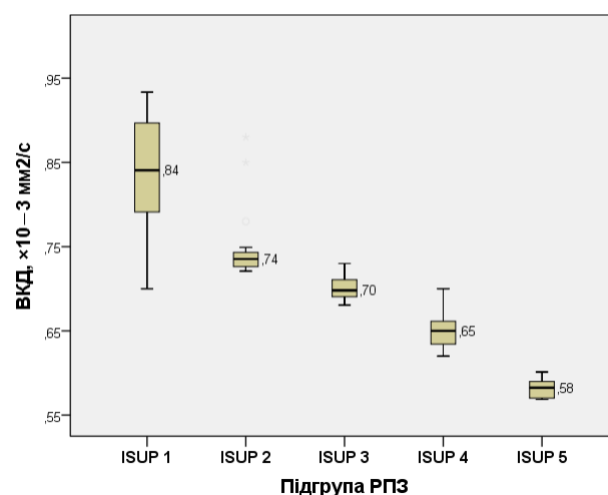


Рисунок 3.47. Коробкова діаграма показників і медіани ВКД в залежності від ступеню ISUP РПЗ

Таблиця 3.11

Детальна статистична характеристика значень ВКД ділянок ураження простати та її нормальної паренхіми

Бал за PI-RADS	ВКД, $\times 10^{-3}$ мм <sup>2</sup> /с						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
РПЗ ISUP 1	23	0,88	0,13	0,82	0,93	0,70	1,20
РПЗ ISUP 2	35	0,74	0,03	0,73	0,75	0,72	0,88
РПЗ ISUP 3	27	0,70	0,01	0,70	0,71	0,68	0,73
РПЗ ISUP 4	11	0,65	0,02	0,63	0,67	0,62	0,70
РПЗ ISUP 5	6	0,58	0,01	0,57	0,60	0,57	0,60
ДГПЗ	70	1,16	0,16	1,12	1,20	0,66	1,39
ХП	6	1,10	0,03	1,06	1,14	1,05	1,15
Норма (ПР)	15	1,80	0,37	1,60	2,01	1,41	2,50
Норма (ПХ)	15	1,75	0,18	1,65	1,85	1,52	2,08
P <sub>1,2</sub>	-	0,035	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	0,002	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	0,002	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,6</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,7</sub>	-	0,047	-	-	-	-	-

P <sub>1,8</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,9</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>6,2</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>6,3</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>6,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>6,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>7,2</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>7,3</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>7,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>7,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал; РПЗ – рак передміхурової залози; ДГПЗ – доброякісна гіперплазія простати; ХП – хронічний простати; ПР – периферична зона; ПХ – перехідна зона.

При кореляційному аналізі між показником ВКД та категорією РПЗ за ISUP спостерігався сильний зворотній кореляційний зв'язок, коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=-0,761$  ( $p<0,001$ ), рисунок 3.48.

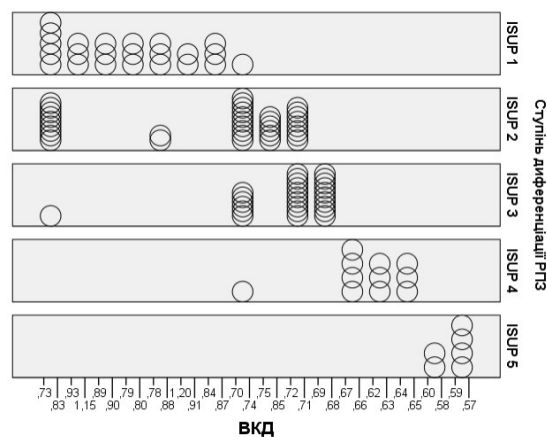


Рисунок 3.48. Діаграма розсіювання: рівень ВКД в залежності від категорії РПЗ за ISUP

ROC-аналіз при застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації РПЗ будь-якого ступеню за ISUP від не раку простати, при граничній величині відсікання  $1,01 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с даний променевий маркер показав високі чутливість та специфічність – 97% та 92% відповідно, при високій

точності методу,  $AUC=0,968$ ; 95% ДІ= $0,942-0,994$ ;  $p<0,001$ . Окрім цього, застосування ВКД для виявлення кзРПЗ при граничній величині відсікання  $0,76 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, чутливість та специфічність становили 96% та 96% відповідно, при широкій площі під кривою,  $AUC=0,976$ ; 95% ДІ= $0,956-0,997$ ;  $p<0,001$  (рисунки 3.49 та 3.50).

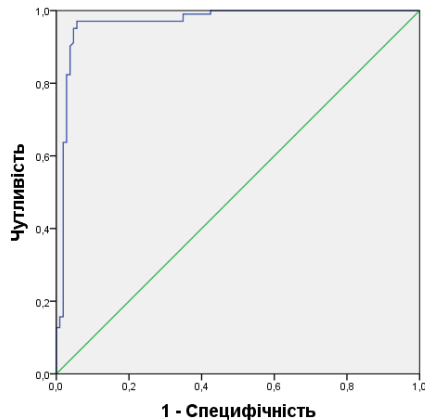


Рисунок 3.49. ROC-криві ВКД у диференціації РПЗ будь-якого ступеню за ISUP від не раку простати

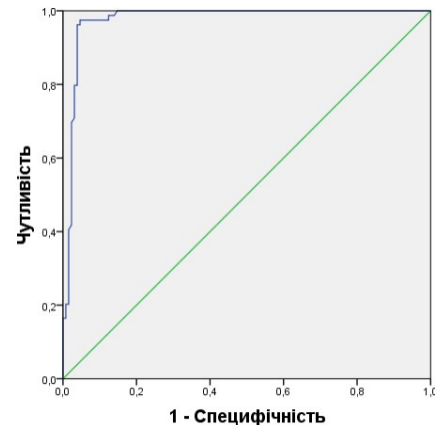


Рисунок 3.50. ROC-криві ВКД у диференціації кзРПЗ від не раку простати

**Клінічний випадок 7.** Пацієнт Д., 61 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 12,5 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза збільшена, туго-еластична, дещо болюча, пальпується ущільнений вузол в лівій долі. За даними мпМРТ: передміхурова залоза незначно збільшеного розміру (3,4x4,5x3,9 см), об'єм – 31 мл. Щільність ПСА – 0,40 нг/мл/мл. *Перехідна зона:* незначно збільшеного розміру, негомогенна в T2 режимі, з множинними ділянками гіпер- та гіпоінтенсивності в режимі T-2, кістозної атрофії (MP-картина "організованого хаосу"), що відповідає картині початкової стадії доброякісної гіперплазії простати. *Периферична зона:* товщина зони збережена, негомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Зліва, в середній та апікальній третинах залози, у всіх сегментах, вогнищева ділянка розміром 2,1x1,6x1,9 см, зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з обмеженням дифузії в DWI, зниженням ADC, раннім накопиченням КР (PI-RADS 5), криві динамічного контрастування



в даній зоні із пришвидшеним wash-in (гіперваскулярний тип), що є найбільш характерним для С-г, рисунок 3.51. За гістологічними даними після проведення ПКБ – гранулематозний простатит.

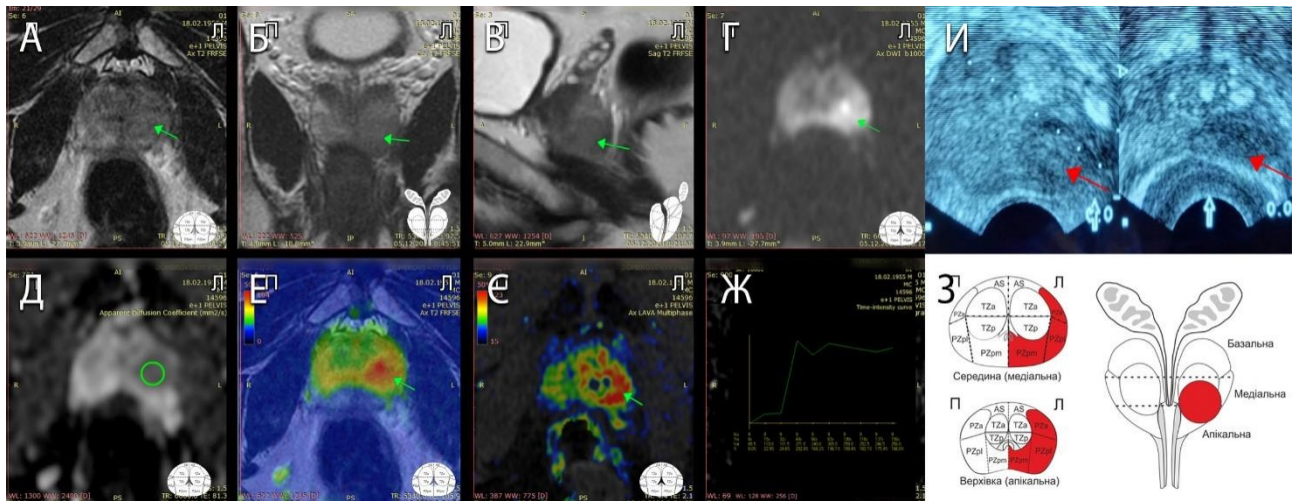


Рисунок 3.51. Ділянка периферичної зони простати PI-RADS 5 (зелені стрілки) без ознак екстрапростатичного поширення. А: аксіальне T2-ЗЗ; Б: корональне T2-ЗЗ; В: сагітальне T2-ЗЗ; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта, зеленим колом позначено ОЗ над ділянкою ураження, ВКД= $0,85 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с; Е: фузія аксіальних T2-ЗЗ та ДЗЗ; Є: фузія аксіальних T1-ЗЗ LAVA та карти пост-процесінгу ДКП за алгоритмом Positive Enhancement Integral; Ж: часова крива ДКП; З: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (червоним); трансректальне УЗД під час МРТ-ТПБП, ділянка ураження представлена гіпоехогенною зоною (червоні стрілки).

**Клінічний випадок 8.** Пацієнт Д., 57 р., із підозрою на РПЗ, загальний ПСА – 4,5 нг/мл, згідно даних ПРД передміхурова залоза збільшена, туго-еластична, дещо болюча, пальпується ущільнений вузол в лівій долі. За даними мпМРТ: залоза нормального розміру (3x4,3x3,4 см), об’єм – 23 мл. Щільність ПСА – 0,20 нг/мл/мл. *Периферична зона:* товщина зони збережена, негомогенно гіперінтенсивна в T2 режимі. Зліва, в середній та апікальній третинах залози, більше в задніх сегментах, вогнищева ділянка розміром 2x0,9x1,6 см, зниженої інтенсивності сигналу в режимі T-2, з обмеженням дифузії, зниженням ВКД,

раннім накопиченням КР (PI-RADS 4), криві динамічного контрастування в даній зоні другого типу, що не є специфічним для С-г, рисунок 3.52. За гістологічними даними після проведення ПКБ – РПЗ, ISUP 2.

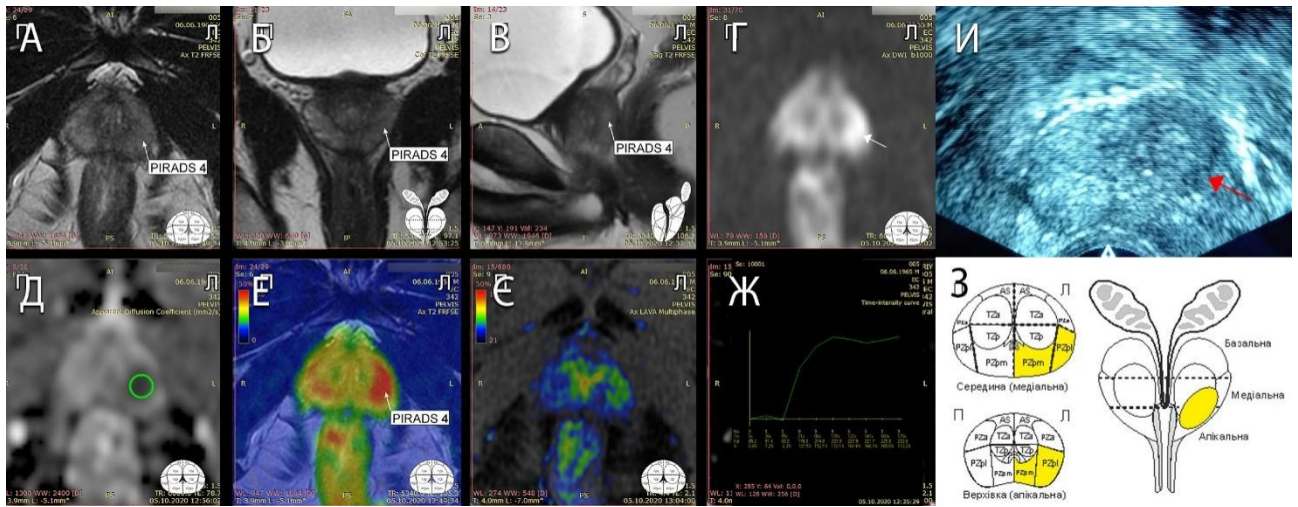


Рисунок 3.52. Ділянка периферичної зони простати PI-RADS 4 (білі стрілки) без ознак екстрапростатичного поширення. А: аксіальне Т2-ЗЗ; Б: корональне Т2-ЗЗ; В: сагітальне Т2-ЗЗ; Г: дифузійно-зважене зображення; Д: ВКД-карта, зеленим колом позначено ОЗ над ділянкою ураження, ВКД= $0,69 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с; Е: фузія аксіальних Т2-ЗЗ та ДЗЗ; Є: фузія аксіальних Т1-ЗЗ LAVA та карти пост-процесінгу ДКП за алгоритмом Positive Enhancement Integral; Ж: часова крива ДКП; З: секторна карта простати із позначеною ділянкою ураження (жовтим); трансректальне УЗД під час МРТ-ТПБП, ділянка ураження представлена гіпоехогенною зоною (червона стрілка).

### 3.3 Значення променевих маркерів МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів

На основі даних мпМРТ та патоморфологічних заключень нами було проведене вимірювання ВКД лімфовузлів таза з (n=15, розмір від 1,53 до 2,85 см, середній розмір -  $1,78 \pm 0,59$  см) та без метастатичного поширення в них пухлинного процесу (n=20, розмір від 0,78 до 1,0 см, середній розмір –  $0,94 \pm 0,06$  см) у хворих, яким була виконана радикальна простатектомія з лімфодисекцією приводу РПЗ. Для точного розташування ОЗ над ділянкою лімфовузла, що

аналізувався на ВКД-картах, ми копіювали її із відповідного зрізу осьових T1-3З чи T2-3З, які слугували точним анатомічним орієнтиром. Крім цього, для більш точної ідентифікації лімфовузлів автором було запропоновано методику картування лімфовузлів тазу на основі ДЗЗ за алгоритмом MIP, що полегшувало їх просторову ідентифікацію та передопераційну підготовку, рисунок 3.53.

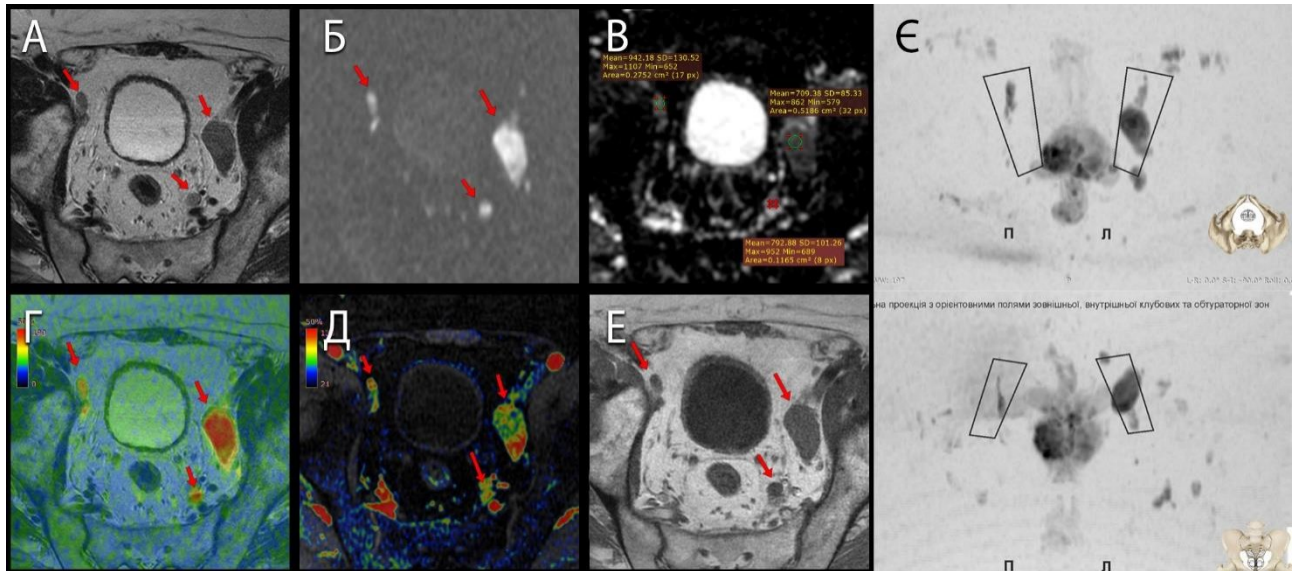


Рисунок 3.53. mpMRT простати хворого С., 65 р., гістологічно верифікований РПЗ, ISUP 5. По ходу лівих зовнішніх клубових судин група л/в з обмеженням дифузії, накопиченням контрасту, розміром 3,7x1,9 см, 1,4x0,9 см, що найбільш вірогідно свідчить про їх mts-ураження (стрілки). По ходу правих зовнішніх клубових судин група л/в з обмеженням дифузії, накопиченням КР, найбільшим розміром 2x0,6 см, без переконливих ознак їх вторинного ураження (стрілки). А: аксіальне T2-3З; Б: аксіальне дифузійно-зважене зображення; В: ВКД-карта, лімфовузли лівої клубової зони демонструють значення ВКД  $0,71 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  та  $0,79 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , лімфовузол правої клубової зони має значення ВКД –  $0,94 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ; Г: фузія аксіальних T2-3З та ДЗЗ; Д: фузія аксіальних T1-3З LAVA та карти пост-процесінгу ДКП за алгоритмом Positive Enhancement Integral; Е: аксіальне T1-3З; Є: картування лімфовузлів тазу на основі ДЗЗ за алгоритмом MIP в аксіальній та корональній проекціях з позначенням правої та лівої зовнішніх клубових зон (чорні трапеції).

При порівнянні середніх значень розміру N+ та N- лімфовузлів тазу достовірної різниці не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). Водночас, при порівнянні середніх значень ВКД N+ та N- лімфовузлів тазу ми спостерігали статистично достовірну різницю: при метастатично уражених лімфовузлах цей показник становив  $0,74 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , а при неуражених –  $1,05 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  ( $p < 0,001$ ,  $t = 5,950$ ). Такі дані віддзеркалюють обмеження дифузії молекул водню в лімфовузлах N+, у зв'язку із підвищенням в їх тканинах клітинної щільності, що має місце при розвитку злоякісних пухлин, рисунок 3.54. ROC-аналіз при застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації N+ та N- лімфовузлів тазу при РПЗ показав, що при граничній величині відсікання  $0,87 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  чутливість та специфічність склали 87% та 75% відповідно, при високій точності методу,  $AUC = 0,933$ ; 95% ДІ =  $0,852 - 1,0$ ;  $p < 0,001$ , рисунок 3.55.

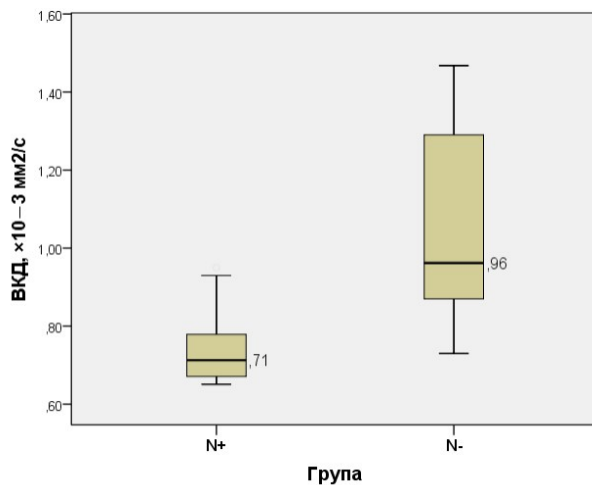


Рисунок 3.54. Коробкова діаграма та медіана ВКД N+ та N- лімфовузлів тазу при РПЗ

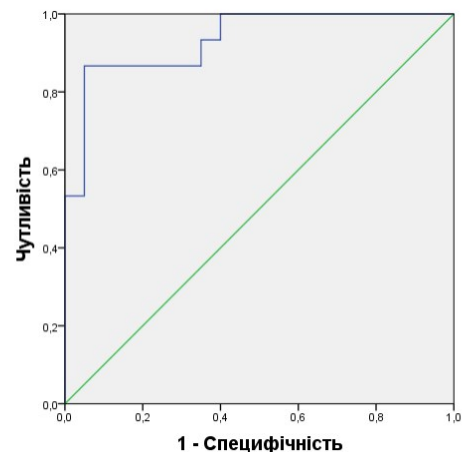


Рисунок 3.55. ROC-криві ВКД у диференціації N+ та N- лімфовузлів тазу при РПЗ

### Висновки до розділу 3

В результаті проведеного у розділі 3 дослідження виявлено, що застосування бпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (тобто показом до проведення пункційної біопсії

простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 71% та 91% відповідно, AUC=0,870; 95% ДІ=0,817-0,923;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування бпМРТ з метою виявлення кзРПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (і тобто показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 82% та 86% відповідно, AUC= 0,891; 95% ДІ=0,843-0,938;  $p < 0,001$ . Водночас, в результаті проведення ROC-аналізу, було виявлено, що застосування мпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (показом до проведення пункційної біопсії простати) вважали оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складала 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 85% та 76% відповідно, AUC=0,860; 95% ДІ=0,804-0,916;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування мпМРТ з метою виявлення кзРПЗ, за умови, якщо позитивним результатом вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 96% та 71% відповідно, AUC= 0,882; 95% ДІ=0,833-0,931;  $p < 0,001$ .

Таким чином, застосування контрастних речовин при проведенні МРТ простати не давало переваги у виявленні будь-якого РПЗ, враховуючи цілком співставимі показники чутливості та специфічності бпМРТ та мпМРТ, тоді як така перевага існувала при виявленні кзРПЗ, зокрема, за умови критерію для проведення пункційної біопсії – оцінки ураження простати PI-RADS  $\geq 4$ . З таких даних випливає, що проведення мпМРТ є найбільш доцільно пацієнтам із високим ризиком наявності кзРПЗ, зокрема, в залежності від показників біомаркерів на основі ПСА.

Серед вивчених біомаркерів РПЗ на основі ПСА, найкращу дискримінаційну здатність у виявленні будь-якого РПЗ при застосуванні бпМРТ при категоріях уражень PI-RADS 1-3 продемонструвала щПСА (AUC=0,827,  $p < 0,001$ ), як і при виявленні кзРПЗ (AUC=0,950,  $p < 0,001$ ). В той же час, серед загадних маркерів, найвищу діагностичну здатність у виявленні будь-якого РПЗ

при застосуванні бпМРТ при категоріях уражень PI-RADS 1-3 показало %fПСА (AUC=0,803,  $p<0,001$ ), як і при виявленні кзРПЗ (AUC=0,933,  $p<0,011$ ), що може бути використано у якості додаткового діагностичного інструменту при визначенні показів до проведення пункційної біопсії простати при сумнівних чи негативних результатах МРТ.

Було виявлено, що показник ВКД виміряний над підозрілою ділянкою простати дозволяє точно проводити диференційну діагностику РПЗ із доброякісними захворюваннями та передбачати ступінь диференціації раку. При застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації РПЗ будь-якого ступеню за ISUP від не раку простати, цей променевий маркер показав високі чутливість та специфічність – 97% та 92% відповідно. Крім цього, при виявленні кзРПЗ чутливість та специфічність ВКД становили 96% та 96% відповідно. Застосування ВКД для диференціації N+ та N- лімфовузлів тазу при РПЗ, дозволило отримати чутливість та специфічність методу – 87% та 75% відповідно. Підсумовуючи можна стверджувати, що ВКД є цінним діагностичним інструментом, який здатний підвищити точність діагностики РПЗ незалежно від застосування контрастних речовин, а самий метод є простим у виконанні.

Матеріали, викладені в розділі, висвітлені у друкованих працях:

1. Mytsyk YO, Pasichnyk SM, Kobilnyk YS, Borzhievskiy OA, Lychkovskyy OE, Kowal P, et al. Significance of ADC measurements as radiological MRI marker in detection of metastatic lymph node involvement in patients with prostate cancer. *Exp Oncol.* 2022 Aug;44(2):142–7. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17810
2. Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Кобільник ЮС, Дутка ІЮ, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, et al. Роль вимірюваного коефіцієнта дифузії біпараметричної МРТ як променевого маркера раку передміхурової залози. Проблеми

- радіаційної медицини та радіобіології. 2021;26:541–53. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-541-553
3. Мицик ЮО, Кобільник ЮС, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Воробець ДЗ, et al. Застосування мультипараметричної магнітно–резонансної томографії в діагностиці клінічно значущого раку передміхурової залози. *Klinichna khirurgiia*. 2019;86[3]:41–5.
  4. Кобільник ЮС, Мицик ЮО. Значення променевих маркерів МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів у хворих на рак передміхурової залози. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2022;1[67]:24-35.
  5. Kobilnyk YS, Mytsyk YO, Borzhiyevs'kyu ATs, Stroy OO, Dutka IY, Komnatska IM, et al. Efficiency of the biparametric MRI in detection of prostate cancer: preliminary experience. *European Journal of Medical Technologies*. 2020;26[1]:39–44.
  6. Кобильнык ЮС, Мицик ЮО, Боржиевский АЦ, Дутка ИЮ, Строй ОО, Дац ИВ, et al. Применение мультипараметрической МРТ в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. *Евразийский онкологический журнал*. 2020;8[3]:239–47.
  7. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Шеремета РЗ, Воробець ДЗ, et al. Ефективність біпараметричної МРТ у діагностиці раку передміхурової залози. *Матеріали Конгресу асоціації урологів України, м. Київ*. 2020;49.
  8. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Строй ОО, Дмитрієнко ВВ, et al. Порівняльний аналіз діагностичної ефективності мультипараметричної та біпараметричної МРТ у диференціації раку простати різного ступеню за Gleason. *Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків*. 2020;210.
  9. Kobilnyk YS, Mytsyk YO, Stroy OO, Dats IV, Artyschchuk MF, Artyschchuk VM, et al. Estimation of the efficiency of the multiparametric MRI in prognostication

- of the gleason score of the prostate cancer. Матеріали XVII З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства, Полтава. 2019;121.
- 10.Kobilnyk YS, Mytsyk YO, Borys YB, Dutka IY, Dmytriv VY,, Zahorujko RR. Application of the multiparametric MRI in detection of clinically significant PC and differentiation of the Gleason score of the tumor. Materials of the 49 Congress of Polish Society of Urology Katowice, Poland. 2019;90.
- 11.Кобільник ЮС, Борис ЮБ, Мицик ЮО, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Дац ІВ, et al. Застосування вимірюваного коефіцієнту дифузії МРТ для передбачення ступеню неоплазії раку передміхурової залози. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Оптимізація методів променевої діагностики онкологічної патології черевної порожнини, нові системні підходи із застосуванням БШКТ, МРТ, ДВЗ ПЕТ/КТ», Одеса. 2019;5–6.
- 12.Кобільник ЮС, Боржівський АЦ, Мицик ЮО, Шеремета РЗ, Дац ІВ, Боржівський ОА, et al. Ефективність дифузійно-зважених зображень МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів при раку передміхурової залози. Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м Харків. 2021 10;62–3.
- 13.Kobilnyk Y, Mytsyk Y, Borzhiyevs'kyu A, Stroy O, Dutka I, Vorobets D, et al. Efficiency of biparametric MRI in detection of clinically meaningful prostate cancer – our clinical experience. Materials of the 51 Congress of Polish Urological Association Warsaw, Poland. 2021 23.10;63–4.
- 14.Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Дмитрів ВЯ, et al. Спосіб діагностики раку простати та визначення ступеня його диференціації за допомогою мультипараметричної магнітно-резонансної томографії. Патент на корисну модель України, № 136720 від 2019.08.27.



## РОЗДІЛ 4

### **АНАЛІЗ ЧИННИКІВ, АСОЦІЙОВАНИХ ІЗ ТРУДНОЩАМИ У ВИЯВЛЕННІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДОПОМОГОЮ МРТ**

#### **4.1 Гістологічні фактори асоційовані із низькою виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ**

Відомо, що загальні дифузійні характеристики тканин являють собою комбіновану дифузію води в ряді компартментів (відділень):

- дифузія всередині внутрішньоклітинної рідини;
  - в цілому в цитоплазмі;
  - всередині органел;
- дифузія всередині позаклітинної рідини;
  - в інтерстиціальній рідині;
  - внутрішньосудинна;
  - в лімфі;
  - в різних біологічних порожнинах;
- дифузія між внутрішньоклітинними та позаклітинними компартментами.

З огляду на це, нами було припущено, що відмінності у гістологічних суб-типах (патернах) РПЗ, враховуючи їх різну клітинну щільність та співвідношення тканинних компонентів, можуть мати вплив на представлення даного новоутворення на МР-зображеннях.

Базуючись на даних попередньої частини дослідження висвітленої у розділі 3, а саме, на результатах МРТ простати та гістологічних заключень після проведеної пункційної біопсії передміхурової залози, нами був проведений аналіз асоціацій між гістологічним патерном росту РПЗ та виявлюваністю даного захворювання на МРТ-зображеннях (включно із оцінкою за системою PI-RADS).

Таким чином в дослідження увійшло 85 пацієнтів із РПЗ: 23 (27,1%) хворих із РПЗ ISUP 1, 35 (41,2%) хворих із РПЗ ISUP 2, 27 (31,8%) хворих із РПЗ ISUP 3.

При співставленні результатів бпМРТ із результатами гістологічних заключень, в підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 1, РПЗ було виявлено у 2 хворих, при цьому, в усіх двох випадках констатували високий ступінь диференціації пухлини (ISUP 1/GS 6); в підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 2 РПЗ було виявлено у 3 хворих, в усіх випадках діагностовано кнРПЗ (ISUP 1/GS 6); в підгрупі хворих з оцінкою ураження простати PI-RADS 3 РПЗ було виявлено у 25 осіб, з них, у 11 діагностовано кнРПЗ ступеня за ISUP 1 (GS 6), у 10 випадках – ISUP 2 (GS 7=3+4) та у 4 пацієнтів – ISUP 3 (GS 7=4+3).

Таким чином, із 85 пацієнтів із РПЗ, від'ємний (PI-RADS 1-2) або сумнівний (PI-RADS 3) результат щодо наявності РПЗ за даними бпМРТ було отримано у 5 (5,9%) та 25 (29,4%) пацієнтів із гістологічно верифікованим злоякісним новоутворенням простати відповідно, всього 30 (35,3%) осіб. З них, у 16 (53,3%) спостерігався клінічно незначимий варіант утворення (ISUP 1), та у 14 (46,7%) – клінічно значимий (ISUP>1).

Оскільки, при виконанні мпМРТ застосування контрастних речовин сприяло переведенню частини пацієнтів із оцінкою PI-RADS 3 в категорію PI-RADS 4, і, як наслідок, зростанню частки хибно-позитивних результатів порівняно із бпМРТ, наступний аналіз був проведений саме на основі даних біпараметричного протоколу сканування.

В усіх пацієнтів із РПЗ, які отримали оцінки за системою PI-RADS від 1 до 5, на основі гістологічних заключень отриманих внаслідок пункційної біопсії простати, було проаналізовано гістологічний суб-тип (патерн) росту злоякісного новоутворення.

В результаті аналізу було виявлено, що для РПЗ ISUP 1 (Gleason Score 6) були характерні наступні гістологічні патерни в залежності від співвідношення

залоз до строми: широко розташовані залози (розсіяний патерн), проміжний варіант (або патерн) розташування та тісно розташовані залози (щільний патерн). Відповідно до традиційної класифікації Глісона, тип 3 – це варіант, при якому окремі залози не зливаються з поруч розташованими і розділені варіабельною кількістю строми простати. Обсяг роздільної строми був визначальною ознакою при диференціації щільного, проміжного та розрідженого варіантів патернів РПЗ ISUP 1. При цьому, розсіяний патерн складається переважно зі строми з широко розташованими залозами, а на відміну від цього, щільний патерн демонстрував тісне розташування епітеліальних залоз з мінімальною роздільною стромою між ними, проте кожна залоза була окремою і не торкалася навколишніх залоз. Проміжний патерн характеризувався більш вираженим стромальним відділенням залоз у порівнянні із щільним патерном, проте, меншим, ніж при розсіяному варіанті.

Ступінь за Глісоном 4 поділяли на наступні гістологічні суб-типи: великі крибриформні та малі крибриформні структури, внутрішньопротокову карциному та погано сформовані залози. Згідно відомої методики, великі крибриформні структури визначали як такі, що мають діаметр, що перевищує подвійний розмір сусідніх доброякісних залоз, а малі, розмір яких не перевищує. Внутрішньопротокова карцинома характеризувалась наявністю злоякісної епітеліальної проліферації, переважно з крибриформною архітектурою, що відбувається в межах певної існуючої протоки. Погано сформовані залози визначались як маленькі залози, у яких відсутній явний просвіт, які, як правило, скупчені разом і вбудовані в щільну строму.

В результаті проведеного аналізу було виявлено наступний розподіл щодо основного та другорядного гістологічних патернів за шкалою Глісона у хворих на РПЗ: у якості основного патерну щільний варіант розташування залоз спостерігався у 28 (32,9%) хворих, проміжний у 8 (9,4%) хворих, розсіяний у 22 (25,9%) хворих, малі крибриформні структури у 4 (4,7%) хворих, великі крибриформні структури у 10 (11,8%) хворих, внутрішньопротокова карцинома

у 2 (2,4%) хворих та погано сформовані залози у 11 (12,9%) пацієнтів; у якості другорядного патерну щільний варіант розташування залоз спостерігався у 26 (30,6%) хворих, проміжний у 6 (7,1%) хворих, розсіяний у 18 (21,2%) хворих, великі крибриформні структури у 10 (11,8%) хворих, малі крибриформні структури у 10 (11,8%) хворих, внутрішньопротокова карцинома у 3 (3,5%) хворих та погано сформовані залози у 12 (14,1%) пацієнтів.

При аналізі отриманих даних в залежності від результату заключень МРТ, а саме – негативного (PI-RADS 1-2), сумнівного (PI-RADS 3) чи позитивного (PI-RADS 4-5) стосовно наявності МР-ознак РПЗ, виявлено: у підгрупі із негативним результатом сканування у всіх 100% випадків як основним так і другорядним гістологічним патерном був розсіяний варіант розташування залоз.

У підгрупі із сумнівним результатом сканування (PI-RADS 3) у якості основного патерну спостерігався наступний розподіл: розсіяний варіант розташування залоз – 68%, проміжний варіант розташування залоз – 16,0% та малі крибриформні структури – 16,0%; у якості другорядного патерну спостерігались розсіяний варіант – 52%, малі крибриформні структури – 40% та проміжний варіант розташування залоз – 8,0%, рисунки 4.1 та 4.2.

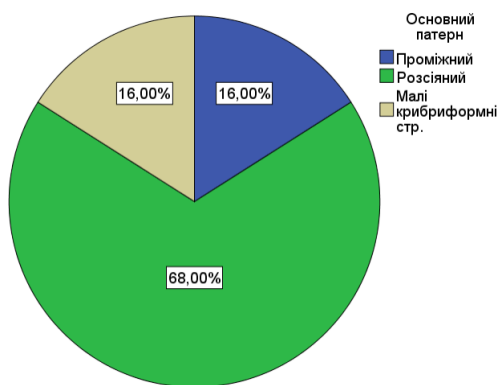


Рис. 4.1. Діаграма частоти основного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та сумнівним результатом МРТ (PI-RADS 3)

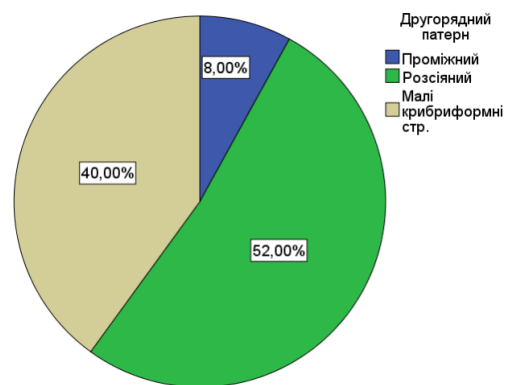


Рис. 4.2. Діаграма частоти другорядного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та сумнівним результатом МРТ (PI-RADS 3)

На противагу цьому, у підгрупі пацієнтів із позитивним результатом сканування (PI-RADS 4-5) у якості основного патерну спостерігався наступний розподіл: щільний варіант розташування залоз – 50,9%, погано сформовані залози – 20,0%, великі крибриформні структури – 18,2%, проміжний варіант розташування залоз – 7,3% та внутрішньопротокова карцинома – 3,6% випадків; у якості другорядного патерну спостерігались щільний варіант – 47,3%, погано сформовані залози – 21,8%, великі крибриформні структури – 18,2%, проміжний варіант – 7,3% та внутрішньопротокова карцинома 5,5%, рисунки 4.3 та 4.4.

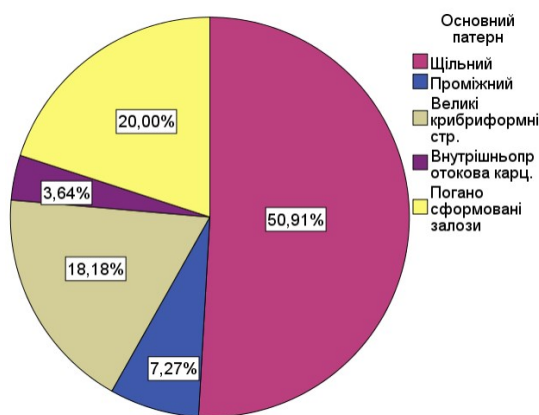


Рис. 4.3. Діаграма частоти основного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та позитивним результатом МРТ (PI-RADS 4-5)

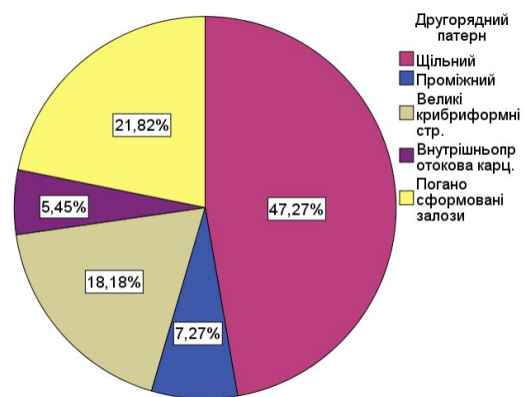


Рис. 4.4. Діаграма частоти другорядного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та позитивним результатом МРТ (PI-RADS 4-5)

Як впливає із отриманих результатів, існує залежність результату МРТ щодо наявності ознак РПЗ від його гістологічного патерну. Так, пухлини, які не виявлялись на МР-зображеннях (негативний результат) або класифікувались як сумнівний результат, характеризувались в основному розсіяним чи проміжним розташуванням залоз (значна кількість строми) або наявністю малих крибриформних структур (меша целолярна щільність порівняно із великими крибриформними структурами). В той же час, пухлини, що виявлялись на МРТ зображеннях (позитивний результат) мали значну клітинну щільність (щільне розташування залоз, великі крибриформні структури, погано сформовані залози, внутрішньопротокова карцинома). Такі дані ми пояснюємо взаємозв'язком між

клітинною щільністю та ступенем обмеження дифузії молекул водню на дифузійно-зважених зображеннях МРТ. Таким чином, нами було продемонстровано, що пухлини із нижчою клітинною щільністю, мають меншу здатність обмежувати дифузію на ДЗЗ, а отже, репрезентувати ознаки характерні для злоякісних новоутворень на МР-зображеннях, що ми спостерігали у нашому дослідженні.

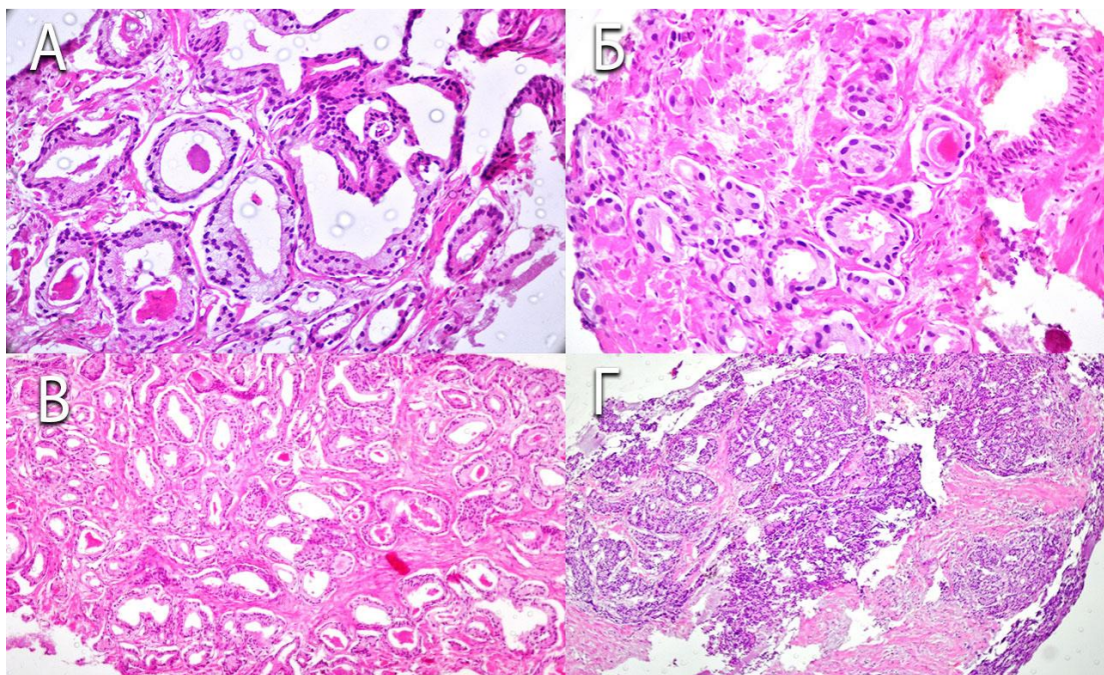


Рисунок 4.5. Мікроскопічна картина РПЗ різних гістологічних патернів (зabarвлення гематоксиліном-еозином,  $\times 100$ ,  $\times 400$ ): А – розсіяний варіант розташування залоз; Б – щільний варіант розташування залоз; В – малі крібриформні структури; Г – великі крібриформні структури.

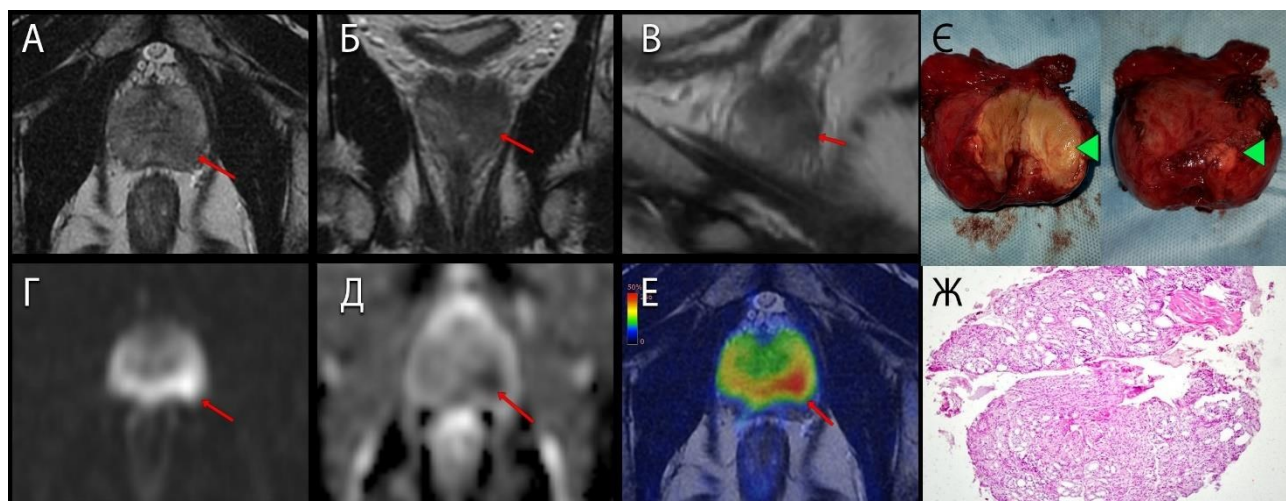


Рисунок 4.6. Пацієнт 3., 70 р., із гістологічно верифікованим РПЗ, ISUP 3. Ділянка периферичної зони простати PI-RADS 5 за даними бпМРТ (червоні стрілки). А: аксіальне T2-ЗЗ; Б: корональне T2-ЗЗ; В: сагітальне T2-ЗЗ; Г: ДЗЗ; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-ЗЗ та ДЗЗ; Є: макропрепарат після радикальної простатектомії, зеленими стрілками позначена пухлина та ділянка ознаками екстракапсулярного поширення; Ж – мікропрепарат, визначаються великі крибриформні структури.

#### **4.2 Вивчення впливу інгібітора 5-а-резуктази на показники ВКД МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози**

Як було доведено у розділі 3 даної роботи, ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ є цінним інструментом для неінвазивної диференційної діагностики РПЗ із доброякісними утвореннями простати. Відомо, що застосування інгібіторів 5-а-резуктази (5-ARI) при лікуванні ДГПЗ спричиняє регресію тканин простати внаслідок блокування продукції дегітротестостерону, наслідком чого є інволюція епітелію простати та зниження васкуляризації її тканин. Оскільки, в клінічній практиці є нерідкими випадки коли до виявлення РПЗ пацієнт проходить лікування препаратами 5-ARI з приводу симптомів нижніх сечовидільних шляхів та/або ДГПЗ, нами було припущено, що застосування даних агентів може мати вплив на показники ВКД при проведенні МРТ простати, що може бути важливим при виявленні та диференційній діагностиці РПЗ.

Для створення основної групи в дослідження входили хворі на гістологічно верифікований РПЗ та ДГПЗ, критеріями включення слугували аналогічні, як при наборі у дослідження представлено у розділі 3, за виключенням того, що усі хворі до проведення МРТ та ПБП проходили лікування препаратом групи 5-ARI – фінастеридом з приводу симптомів нижніх сечовидільних шляхів, 5 мг 1 раз на добу, впродовж не менше 4 місяців (середня тривалість лікування –  $0,6 \pm 0,9$  роки). У всіх пацієнтів проводили аналіз показників ВКД над ділянкою простати.

Крім цього, нами проведений аналіз показників ВКД в підгрупах хворих на РПЗ та ДГПЗ, які не проходили лікування 5-ARI (група порівняння), а також у 15 здорових осіб без патології простати (контрольна група), для чого були використані дані розділу 3 даної роботи.

В основній групі хворих при оцінці рівню ПСА застосовували коефіцієнт  $\times 2$ , у зв'язку із здатністю фінастериду приблизно в 2 рази знижувати рівень даного маркера. Вихідні клінічні дані (середній вік, середній розмір простати, середні рівні ПСА після застосування коефіцієнту) основних та груп порівняння були співставними між собою і не мали суттєвих відмінностей. Проведення вимірів ВКД проводили аналогічним чином, як і у попередньому розділі. Усім хворим основної та групи порівняння після проведення МРТ, проводилась ПБ простати. Таким чином, до основної групи, в якій отримувалось лікування фінастеридом, входили пацієнти наступних підгруп: 20 хворих на РПЗ, з них 11 на кнРПЗ та 9 на кзРПЗ та 12 пацієнтів із ДГПЗ. До контрольної групи увійшли пацієнти наступних підгруп: 102 хворих на РПЗ, з них 23 на кнРПЗ та 79 на кзРПЗ та 70 пацієнтів із ДГПЗ.

При аналізі середніх значень ВКД у досліджуваних групах і підгрупах хворих було отримано наступні дані: у пацієнтів, які проходили лікування фінастеридом як в підгрупі із РПЗ, так і із ДГПЗ середні значення ВКД були нижчими за такі у відповідних контрольних підгрупах, рисунок 4.6.



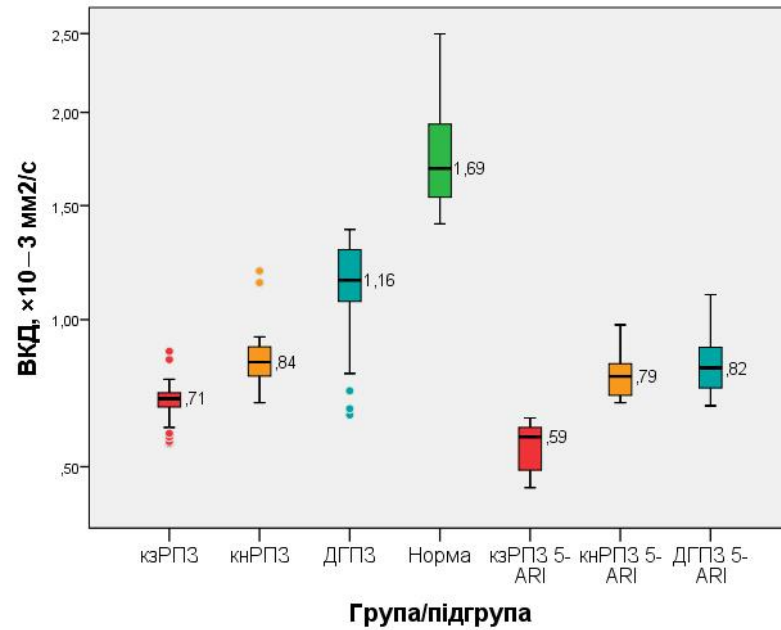


Рисунок 4.7. Коробкова діаграма та медіана середніх значень ВКД у хворих на РПЗ та ДГПЗ, які приймали та не приймали фінастерид до пункційної біопсії простати

Водночас, при статистичному аналізі не було виявлено достовірних відмінностей як між основною і порівняльною підгрупами хворих на РПЗ ( $p > 0,05$ ), так і між відповідними підгрупами пацієнтів на кнРПЗ та кзРПЗ ( $p > 0,05$ ). На противагу цьому, ми спостерігали достовірні відмінності між середніми значеннями ВКД в підгрупах пацієнтів із ДГПЗ, які не отримували і отримували лікування фінастеридом з приводу симптомів нижніх сечовивідних шляхів до МРТ та ПБП, і які склали  $1,16 \pm 0,16$  та  $0,84 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с ( $< 0,001$ ).

Більш цього, не було достовірних відмінностей у середніх значеннях ВКД між підгрупою хворих із ДГПЗ які отримувала 5-ARI, та підгрупами пацієнтів із кнРПЗ та кзРПЗ які не отримували фінастерид ( $p > 0,05$ ), а також із підгрупою пацієнтів із кнРПЗ, які приймали таке лікування ( $p > 0,05$ ); водночас, достовірна різниця існувала при порівнянні із підгрупою хворих на кзРПЗ, які отримували фінастерид ( $p = 0,001$ ), таблиця 4.1.

Таблиця 4.1

Статистична характеристика значень ВКД ділянок ураження простати паренхіми у хворих які отримували та не отримували лікування фінастеридом

Група/підгрупа	ВКД, $\times 10^{-3}$ мм <sup>2</sup> /с						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
Норма	15	1,78	0,29	1,67	1,88	1,41	2,5
РПЗ	102	0,74	0,11	0,72	0,76	0,57	1,20
кнРПЗ	23	0,88	0,13	0,82	0,93	0,70	1,20
кзРПЗ	79	0,70	0,05	0,69	0,72	0,57	0,88
ДГПЗ	70	1,16	0,16	1,12	1,20	0,66	1,39
РПЗ 5-ARI	20	0,69	0,15	0,62	0,76	0,44	0,98
кнРПЗ 5-ARI	11	0,80	0,09	0,74	0,86	0,70	0,98
кзРПЗ 5-ARI	9	0,55	0,08	0,49	0,62	0,44	0,65
ДГПЗ 5-ARI	12	0,84	0,12	0,76	0,91	0,69	1,10
P <sub>1,2</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,3</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,6</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,7</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,8</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,9</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>2,6</sub>	-	0,633	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>3,7</sub>	-	0,763	-	-	-	-	-
P <sub>4,8</sub>	-	0,079	-	-	-	-	-
P <sub>5,9</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>6,9</sub>	-	0,095	-	-	-	-	-
P <sub>7,8</sub>	-	0,008	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал; РПЗ – рак передміхурової залози; ДГПЗ – доброякісна гіперплазія простати; 5-ARI – прийом інгібітору 5-альфа редуктази

За даними кореляційного аналізу спостерігалась сильна обернена кореляція між тривалістю застосування фінастериду та значенням ВКД підозрілої ділянки простати як у підгрупі хворих на РПЗ (коефіцієнт кореляції

Пірсона  $r=0,657$ ,  $p<0,05$ ), так і у підгрупі пацієнтів із ДГПЗ (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=0,721$ ,  $p<0,05$ ), що є логічним спостереженням, враховуючи механізм дії препарату.

Особливо важливим є те, що значення ВКД підозрілих ділянок простати у хворих на ДГПЗ, які отримували лікування 5-ARI в значній мірі взаємонакладаються із показниками ВКД у хворих на РПЗ незалежно від прийому фінастериду. З огляду на наведені вище дані, слід наголосити, що зниження значення ВКД під впливом лікування 5-ARI у хворих на ДГПЗ сприятиме підвищенню балу при оцінці підозрілої ділянки простати за системою PI-RADS на дифузійно-зважених зображеннях МРТ, що в свою чергу, підвищуватиме частоту непотрібних біопсій. Для уникнення цього нами, для визначення показів до ПБП слід враховувати весь спектр клінічних даних пацієнта, включно із спектром маркерів на основі ПСА. Крім цього підраховано, що середнє значення ВКД у підгрупі пацієнтів із ДГПЗ, які приймали фінастерид було на 27,59% нижче, ніж в підгрупі із ДГПЗ без такого лікування, а співвідношення між даним показником в цих підгрупах складало 1,38 (1,66/0,84).

Для прогнозування скорегованого значення ВКД в підгрупі пацієнтів із ДГПЗ які лікувались фінастеридом (таке, яке відповідало б патології ДГПЗ, якщо б лікування фінастеридом не проводилось), при підрахунку даного показника ми пропонуємо застосовувати коефіцієнт  $\times 1,38$ , що дозволить отримати більш точне значення ВКД для диференційної діагностики із РПЗ. Враховуючи існування зв'язку із ВКД та тривалістю прийому фінастериду, в перспективі необхідно включити в розрахунок також і тривалість такої терапії, проте, для цього необхідні триваліші дослідження. В той же час, застосування 5-ARI не впливало на здатність ВКД диференціювати клінічно значимий та незначимий варіанти РПЗ.

## Висновки до розділу 4

Підсумовуючи результати дослідження проведеного у 4 розділі слід зазначити, що на сьогодні застосування МРТ простати для діагностики РПЗ не позбавлене ряду недоліків та труднощів. Так, нами було продемонстровано, що, що відмінності у гістологічних суб-типах (патернах) РПЗ, враховуючи їх різну клітинну щільність та співвідношення тканинних компонентів, мають суттєвий вплив на представлення даного новоутворення на МР-зображеннях та здатність його виявляти в цілому. Так, завдяки відносно низькій клітинній щільності таких патернів РПЗ, як розсіяний варіант розташування залоз, проміжний варіант розташування залоз та малі крибриформні структури, їх візуалізація на ДЗЗ МРТ була утруднена (чи неможлива), результатом чого був негативний (PI-RADS 1-2) або сумнівний (PI-RADS 3) результат сканування. Слід підкреслити, що серед таких заключень у 14 (46,7%) спостерігався клінічно значимий РПЗ (ISUP>1) при гістологічній верифікації. Пошук методів більш точного виявлення таких новоутворень становить клінічну проблему і потребує подальшого, більш глибокого вивчення.

Крім цього, автором встановлено існування зв'язку між лікуванням препаратом 5-ARI (фінастеридом) з приводу симптомів нижніх сечовидільних шляхів та/або ДГПЗ, та значеннями ВКД, що мало суттєвий вплив на представлення утворень на МРТ-зображеннях та ускладнювало проведення диференційної діагностики між РПЗ та доброякісними захворюваннями простати, внаслідок того, що значення ВКД підозрілих ділянок простати у хворих на ДГПЗ, які отримували лікування 5-ARI взаємонакладались із показниками ВКД у хворих на РПЗ незалежно від прийому фінастериду. Для вирішення даної проблеми запропоновано при підрахунку показника ВКД застосовувати коефіцієнт  $\times 1,38$ , що дозволить отримати більш точне значення ВКД для диференційної діагностики із РПЗ.

Матеріали, викладені в розділі, висвітлені у друкованих працях:

1. Мицик ЮО, Кобільник ЮС, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Воробець ДЗ, et al. Застосування мультипараметричної магнітно–резонансної томографії в діагностиці клінічно значущого раку передміхурової залози. *Klinichna khirurgiia*. 2019;86[3]:41–5.
2. Кобільник ЮС, Мицик ЮО. Гістологічні фактори асоційовані із низькою виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ. *Вісник морської медицини*. 2022;1[94]:92-101.
3. Кобильный ЮС, Мицик ЮО, Боржиевский АЦ, Дутка ИЮ, Строй ОО, Дац ИВ, et al. Применение мультипараметрической МРТ в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. *Евразийский онкологический журнал*. 2020;8[3]:239–47.
4. Kobilnyk Y, Mytsyk Y, Dutka I, Pasichnyk S, Borzhyevskyy O, Dats I, et al. The effect of 5-a-reductase inhibitor on apparent diffusion coefficient of MRI in the differential diagnosis of prostate cancer. *World Journal of Medical Innovations*. 2021;1[1]:33–37. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5831468>
5. Кобільник ЮС, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА., et al. Гістологічні фактори асоційовані із виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних фахівців «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м Дніпро. 2021 15.10;228.
6. Кобільник ЮС, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА, et al. Вивчення впливу інгібітора 5-а-резуктази на показники вимірюваного коефіцієнта дифузії МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних фахівців «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м Дніпро. 2021 15.10;227.

## РОЗДІЛ 5

## ІНТЕГРАЦІЯ ДАНИХ МРТ ТА НОВИХ РІДИННИХ МАРКЕРІВ З МЕТОЮ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

### 5.1 Діагностична цінність щільності ПСА перехідної зони простати в комплексі з даними МРТ

Автором було проведено ретроспективне вивчення діагностичної ефективності нового потенційного маркера РПЗ – щільності ПСА перехідної зони простати (щПСАпх). З цією метою були використані дані мпМРТ та бпМРТ із розділу 3 даної роботи. Об'єм перехідної зони простати визначався на аксіальних та сагітальних T2-33 МРТ відповідно до описаної у розділі 2 методики. Таким чином у дослідження увійшло 178 чоловіків з яких було гістологічно верифіковано РПЗ у 102 (57,3%) пацієнтів, ДГПЗ – у 70 (39,3%) пацієнтів та хронічний простатит (ХП) – у 6 (3,4%) хворих.

В результаті статистичного аналізу було виявлено достовірні відмінності у середніх значеннях щПСАпх у групах хворих на РПЗ і ДГПЗ та на РПЗ і ХП ( $p < 0,05$ ), однак, такої різниці виявлено не було між групами із ДГПЗ та ХП ( $p > 0,05$ ); крім цього, не було виявлено достовірної при порівнянні середніх значень щПСАпх в підгрупах РПЗ різного ступеню диференціації ( $p > 0,05$ ), рисунок 5.1, таблиця 5.1.

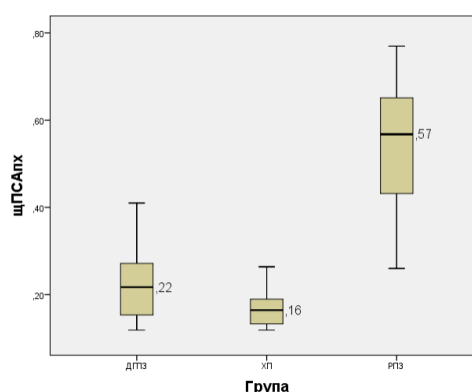


Рис. 5.1. Коробкова діаграма щПСАпх у хворих на РПЗ, ДГПЗ та ХП

Таблиця 5.1

Детальна статистична характеристика середніх значень щПСАпх у хворих на РПЗ, ДГПЗ та ХП

Група хворих	Загальний ПСА, нг/мл/см <sup>3</sup>						
	К-ть хвор.	Середнє значення	СВ	95% ДІ		Мін.	Макс.
				Нижня межа	Верхня межа		
РПЗ	102	0,55	0,13	0,52	0,57	0,26	0,77
РПЗ ISUP 1	23	0,53	0,17	0,46	0,61	0,26	0,77
РПЗ ISUP 2	35	0,54	0,12	0,49	0,58	0,31	0,76
РПЗ ISUP 3	27	0,58	0,11	0,53	0,62	0,37	0,77
РПЗ ISUP 4	11	0,54	0,13	0,45	0,63	0,36	0,76
РПЗ ISUP 5	6	0,55	0,16	0,38	0,71	0,35	0,73
ДГПЗ	70	0,22	0,07	0,20	0,23	0,12	0,41
ХП	6	0,17	0,05	0,12	0,23	0,12	0,26
P <sub>1,7</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>1,8</sub>	-	<0,001	-	-	-	-	-
P <sub>7,8</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>2,3</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>2,4</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>2,5</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>2,6</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>3,4</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>3,5</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>3,6</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>4,5</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>4,6</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-
P <sub>5,6</sub>	-	>0,05	-	-	-	-	-

Умовні позначення: СВ – стандартне відхилення; ДІ – довірчий інтервал

При кореляційному аналізі спостерігався прямий середньої сили зв'язок між рівнем щПСАпх та балом за системою PI-RADS за даними мпМРТ, коефіцієнт кореляції Пірсона складав  $r=0,579$ ,  $p<0,001$ , рисунок 5.2.

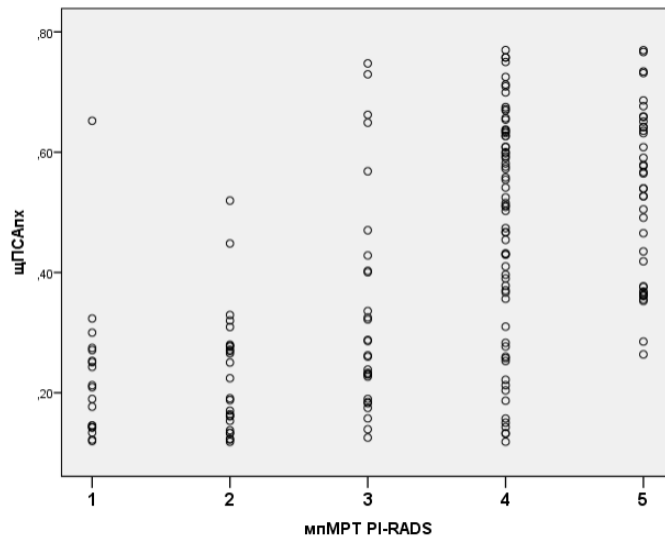


Рисунок 5.2. Діаграма розсіювання: рівень щПСАпх в залежності від PI-RADS

ROC-аналіз при застосуванні щПСАпх для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3 за даними мпМРТ, при граничній величині відсікання 0,29 нг/мл/см<sup>3</sup> продемонстрував високі чутливість та специфічність – 93% та 90% відповідно, AUC=0,968; 95% ДІ=0,925-1,0; p<0,001. Водночас, застосування щПСАпх для виявлення кзРПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3 за даними мпМРТ, при граничній величині відсікання 0,40 нг/мл/см<sup>3</sup>, чутливість та специфічність були також високими і становили 100% та 89% відповідно, AUC=0,952; 95% ДІ=0,885-1,0; p<0,008, рисунки 5.3 та 5.4.

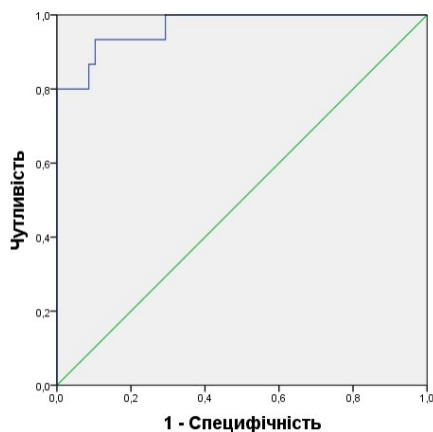


Рисунок 5.3. ROC-криві щПСАпх у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при мпМРТ

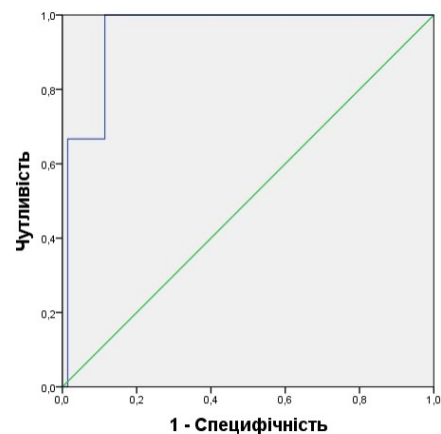


Рисунок 5.4. ROC-криві щПСАпх у виявленні кзРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при мпМРТ



ROC-аналіз при застосуванні щПСАпх для виявлення будь-якого РПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3 за даними бпМРТ, при граничній величині відсікання 0,31 нг/мл/см<sup>3</sup> продемонстрував також достатньо високі чутливість та специфічність – 90% та 91% відповідно, AUC=0,972; 95% ДІ=0,943-1,0; p<0,001. В той же час, застосування щПСАпх для виявлення кзРПЗ при категоріях оцінки за PI-RADS $\leq$ 3 за даними бпМРТ, при граничній величині відсікання 0,36 нг/мл/см<sup>3</sup>, чутливість та специфічність становили 93% та 85% відповідно, AUC=0,913; 95% ДІ=0,856-0,969; p<0,001, рисунки 5.5 та 5.6.

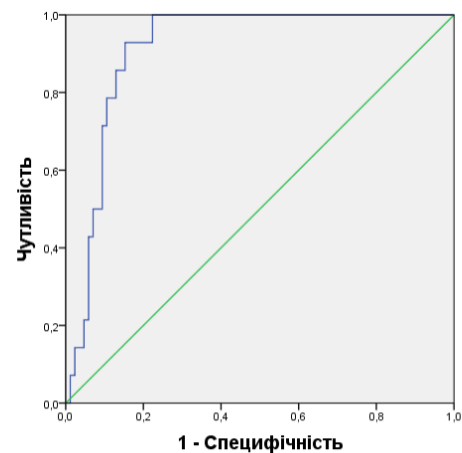
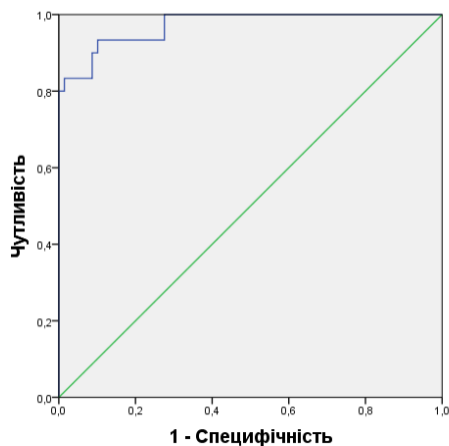


Рисунок 5.5. ROC-криві щПСАпх у виявленні будь-якого РПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при бпМРТ

Рисунок 5.6. ROC-криві щПСАпх у виявленні кзРПЗ при категоріях PI-RADS $\leq$ 3 при бпМРТ

Підсумовуючи, щПСАпх продемонструвала високі показники чутливості та специфічності при виявленні як РПЗ усіх категорій за ISUP, так і клінічно значимого варіанту раку простати. При оцінці уражень простати за даними мпМРТ дані показники були найвищими серед інших вивчених нами маркерів на основі ПСА. При проведенні оцінки уражень простати на основі зображень бпМРТ, щПСАпх демонстрував лідерство при виявленні РПЗ усіх категорій за ISUP, однак, поступався у специфічності щПСА при виявленні кзРПЗ. Отримані дані свідчать про високу діагностичну цінність щПСАпх, зокрема, для більш точної стратифікації хворих до проведення ПБП у категоріях пацієнтів із негативним чи сумнівним результатом за даними МРТ (PI-RADS 1-3).

## 5.2 Алгоритм діагностики та лікування раку передміхурової залози із застосуванням маркерів на основі МРТ

На основі отриманих, з метою підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози даних автором було розроблено та впроваджено алгоритм із застосуванням променевиx маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА. Для вибору протоколу МРТ-сканування (біпараметричного чи мультипараметричного), автором пропонується визначати ризик біологічно агресивного захворювання (клінічно значимого) застосовуючи відомий калькулятор ризику, який є рекомендований EAU для цієї цілі (ERSPC cohort), і який доступний за посиланням: <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators> (Risk Calculator 6), який включає такі клінічні параметри, як вік, рівень ПСА, результати ПРД, сімейний анамнез, об'єм простати та факт попереднього проведення біопсії простати. Альтернативним методом є інший рекомендований EAU калькулятор (PCPT Risk Calculator) із аналогічними параметрами, який доступний за посиланням: <https://riskcalc.org/PCPTRC/>.

При низькому ризику наявності клінічно значимого захворювання автором рекомендується виконання скороченого (біпараметричного) протоколу сканування МРТ, без застосування контрастних речовин, що здатне пришвидшити час сканування та близько вдвічі зменшити вартість обстеження. На противагу цьому, при отриманні даних за високий ризик клінічно значимого РПЗ, рекомендовано виконувати стандартний, мультипараметричний протокол сканування із застосуванням парамагнетичних гадоліній-вмісних контрастних речовин. При сумнівному результаті щодо наявності клінічно значимого РПЗ за даними бпМРТ чи мпМРТ, для більш точної стратифікації хворих до проведення пункційної біопсії, додатково до інших вихідних клінічних даних, слід враховувати показники щПСА та щПСАпз, величини відсікання які вказані у запропонованому алгоритмі. Додатково до цього, з метою підвищення точності діагностики та розрізнення РПЗ, слід враховувати показники ВКД ДЗЗ, рис. 5.7.

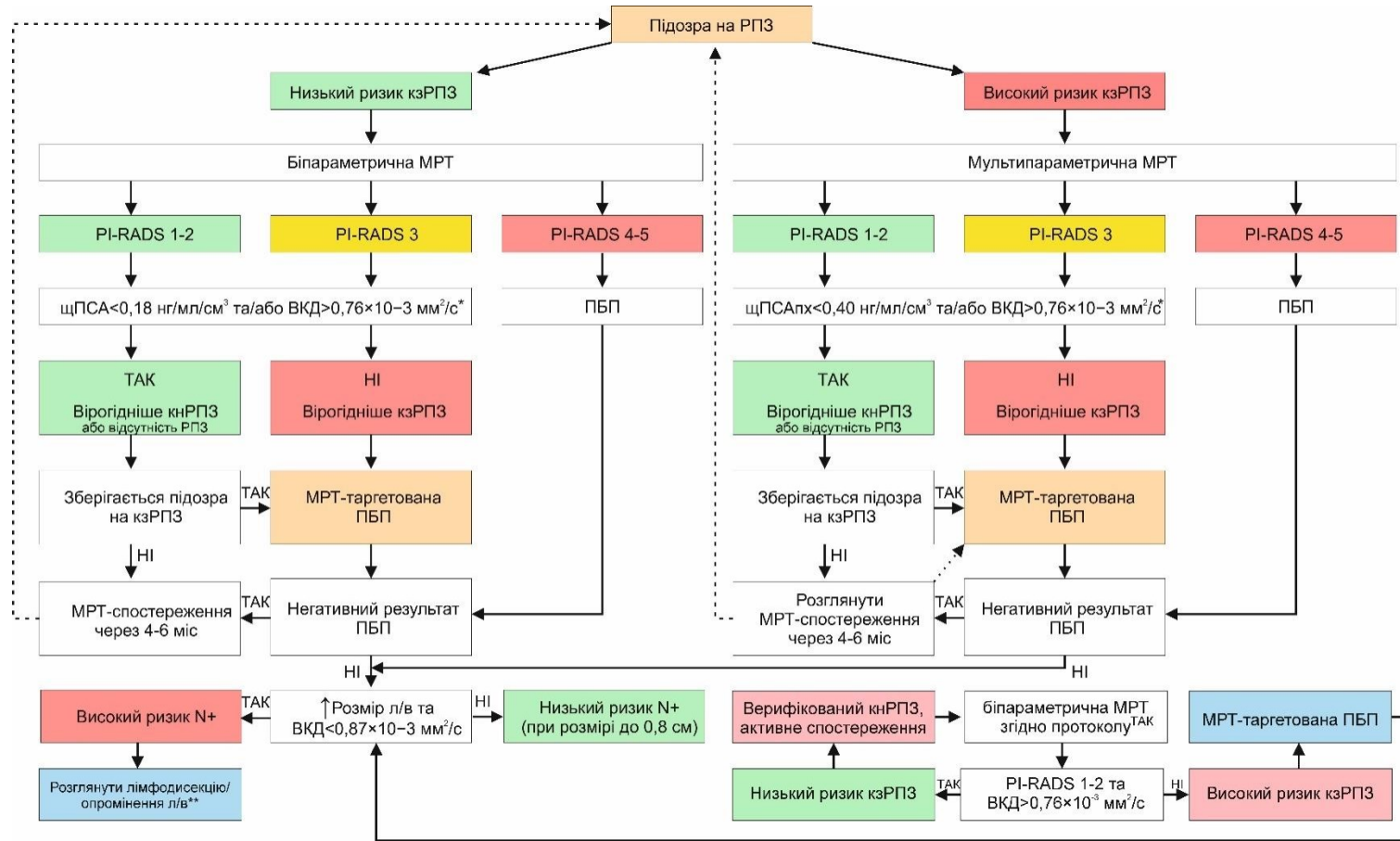


Рисунок 5.7. Діагностично-лікувальний алгоритм при раку передміхурової залози із застосуванням бпМРТ та мпМРТ, променевих маркерів МРТ та онкомаркерів на основі ПСА. Умовні скорочення: РПЗ – рак передміхурової залози; кнРПЗ – клінічно незначимий рак передміхурової залози; кзРПЗ – клінічно значимий рак передміхурової залози; щПСА – щільність простат-специфічного антигену; щПСАпх – щільність простат-специфічного антигену перехідної зони; ПБП – пункційна біопсія простати; ВКД – вимірюваний коефіцієнт дифузії; л/в = лімфовузол; N+ та N- - позитивні та негативні лімфовузли; \* - при прийомі фінастериду тривалістю не менше 6 місяців, для отримання коригованого значення ВКД слід використовувати коефіцієнт  $\times 1,38$ ; \*\* - при проведенні радикального лікування.

## Висновки до розділу 5

В підсумку до даного розділу дослідження, зазначимо, що поєднання даних на основі МРТ простати та вивченого нового маркера на основі ПСА – щільності ПСА перехідної зони передміхурової залози, здатне підвищити ефективність виявлення РПЗ та більш точність стратифікації хворих до проведення пункційної біопсії простати при отриманні негативного (PI-RADS 1-2) або сумнівного (PI-RADS 3) результату МРТ-сканування, що є особливо важливим в контексті результатів отриманих у розділі 4 даного дослідження, а саме, у випадках, коли внаслідок специфічного гістологічного патерну виявлення РПЗ на МРТ-зображеннях є утрудненим чи неможливим, проте, клінічна підозра щодо присутності злоякісного утворення простати зберігається. Також, застосування щПСАпх у якості інструменту стратифікації хворих до ПБП є доцільним до проведення повторної біопсії простати, для потенційного уникнення цієї інвазивної процедури.

Розроблений автором на основі отриманих у даному дослідженні даних діагностично-лікувальний алгоритм із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА, запропонований з метою підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози.

Матеріали, викладені в розділі, висвітлені у друкованих працях:

1. Mytsyk Y, Borzhiyevs'kyu A, Kobilnyk Y, Shulyak A, Dutka I, Borzhiyevs'kyu O, et al. Personalized management of prostate cancer: from molecular and imaging markers to radiogenomics. *Polish Journal of Radiology*. 2022;87[1]:58–62.
2. Мицик ЮО, Кобільник ЮС, Борис ЮБ, Дутка ІО, Комнацька ІМ, Воробець ДЗ, et al. Застосування мультипараметричної магнітно–резонансної томографії в діагностиці клінічно значущого раку передміхурової залози. *Klinichna khirurgiia*. 2019;86[3]:41–5.

3. Kobilnyk YS, Mytsyk YO, Borzhiyevs'kyu ATs, Stroy OO, Dutka IY, Komnatska IM, et al. Efficiency of the biparametric MRI in detection of prostate cancer: preliminary experience. *European Journal of Medical Technologies*. 2020;26[1]:39–44.
4. Кобильнык ЮС, Мицик ЮО, Боржиевский АЦ, Дутка ИЮ, Строй ОО, Дац ИВ, et al. Применение мультипараметрической МРТ в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. *Евразийский онкологический журнал*. 2020;8[3]:239–47.
5. Кобільник ЮС, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА,, Макагонов ІО. Порівняння ефективності щільності ПСА перехідної зони та цілої залози для визначення ризику чоловіків із підозрою на рак передміхурової залози. *Матеріали науково-практичної конференції «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення» м Харків*. 2021 10;63–4.
6. Kobilnyk Y, Mytsyk Y, Borzhiyevs'kyu A, Stroy O, Dutka I, Vorobets D, et al. Efficiency of biparametric MRI in detection of clinically meaningful prostate cancer – our clinical experience. *Materials of the 51 Congress of Polish Urological Association Warsaw, Poland*. 2021 23.10;63–4.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Рак передміхурової залози (РПЗ) є поширеною онкоурологічною патологією. В світовому масштабі, в середньому, щорічно виявляється близько 1,1 мільйона випадків РПЗ, що складає 15% від усіх вперше виявлених видів раку [1]. Відомо, що РПЗ - друга найчастіша причина смерті чоловіків від онкопатології у світі [2]. Не дивлячись на сучасні методи діагностики та лікування даного недугу, в останні роки в Україні захворюваність та смертність на РПЗ невпинно та катастрофічно зростають: за даними Національного канцер-реєстру, приріст даних показників за останні 10 років складає +127,4% (збільшуючись щорічно на +8,6%) та +74,3% відповідно. Особливо важливим є те, що на пізній стадії хвороби (III-IV), коли радикальне оперативне лікування вже не є ефективним, діагностується понад 40% від усіх випадків РПЗ, при цьому, 1 року не проживає майже кожен п'ятий пацієнт [4–7]. Невпинне зростання захворюваності та смертності у хворих із РПЗ потребує перегляду протоколів обстеження та лікування такої категорії хворих.

На сьогодні, у діагностиці РПЗ все ще існує спектр невирішених питань. Так, зворотною стороною діагностики РПЗ є потенційно надмірне діагностування – що являє собою детекцію захворювання, яке не буде клінічно проявлятися протягом життя пацієнта та вірогідніше за все не призведе до смерті [23]. Окрім цього, надмірне діагностування часто призводить до надмірного лікування РПЗ, коли пацієнтам дуже низького і низького ризику проводиться високотравматична операція із потенційно інвалідизуючими ускладненнями, що несе також необґрунтовані суттєві економічні втрати зі сторони держави і хворого, натомість тактики активного спостереження [24,25]. На сьогодні, єдиний маркер, який широко використовується для діагностики РПЗ – це ПСА. Однак, відомо, що даний маркер є не раково-, а простатоспецифічним, що не забезпечує ефективну диференційну діагностику із доброякісними захворюваннями простати [29]. Чутливість ПСА у

виявленні РПЗ також є субоптимальною: у майже кожного 4-го чоловіка із нормальним рівнем даного маркера виявлявся злоякісне новоутворення простати [30]. Трансректальна або трансперитоніальна пункційна біопсія простати (ПБП) під УЗД контролем на сьогодні є єдиним методом верифікації діагнозу РПЗ на доопераційному етапі [51]. Відомо, що виконання даного інвазійного методу дослідження з потенційними геморагічними та запальними ускладненнями, у ряді випадків не дозволяє із достатньою точністю проводити виявлення злоякісних утворень простати, внаслідок ряду можливих помилок [52,53]. Згідно результатів чисельних сучасних досліджень, крос-секційні методи обстеження, такі як мультидетекторна спіральна контрастно-посилена КТ та контрастно-посилена МРТ відіграють провідну роль у виявленні та локальному стадіюванні онкологічних захворювань. Однак, відомо, що можливості КТ у виявленні локалізованого РПЗ є значно обмеженими. Крім цього, не зважаючи на значний поступ у діагностиці РПЗ, виявлення і диференційна діагностика метастатично уражених лімфовузлів залишається значною клінічною дилемою у значній кількості випадків. Водночас, однією, і вірогідно із найбільших проблем застосування мпМРТ для виявлення раку простати, є невисока чутливість при ідентифікації пухлин 1-го ISUP ступеня (GS 6), тобто кнРПЗ [97].

Не зважаючи на нещодавнє удосконалення системи PI-RADS до версії 2.1 [100], проведення оцінки підозрілої на РПЗ ділянки простати далеко не у всіх випадках дозволяє точно прогнозувати кзРПЗ чи його спростувати. На додачу, хоча донедавна, проведення МРТ із ДКП вважалось цілком безпечною діагностичною процедурою, в світлі сучасних наукових досліджень стало відомо, що застосування згаданих парамагнетичних контрастів не позбавлено потенційних серйозних ускладнень. У пацієнтів із порушеною функцією та проведенням МРТ з ДКП із гадоліній-вмісними речовинами, є підвищений ризик розвитку НСФ [131–133]. Станом на час написання даної роботи, єдиного погляду клініцистів та науковців на доцільність та ефективність застосування баМРТ у діагностиці РПЗ не

існує, натомість, дана тема пов'язана із контрверсіями [139–145].

Метою даної роботи було підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів із раком передміхурової залози шляхом використання маркерів на основі мультипараметричної та біпараметричної МРТ.

В результаті ретельного відбору у дослідження увійшло 210 хворих. З них – 178 чоловіків із підозрою на РПЗ, які не приймали до включення в дослідження препарати 5-ARI, серед яких в результаті аналізу гістологічних заключень за даними ПБП, було виявлено наступний розподіл діагнозів: РПЗ було виявлено у 102 (57,3%) пацієнтів, ДГПЗ – у 70 (39,3%) пацієнтів та хронічний простатит (ХП) – у 6 (3,4%) хворих. Крім цього, в дослідження увійшло 20 пацієнтів із гістологічно верифікованим РПЗ та 12 пацієнтів із ДГПЗ, які до включення у дослідження проходили лікування препаратом групи 5-ARI – фінастеридом. У якості групи нормального контролю було використано МРТ-дані здорових волонтерів віком від 30 до 35 років (n=15).

З метою вивчення ефективності мультипараметричної та біпараметричної МРТ у виявленні раку передміхурової залози Усіх хворих (основна група) було розділено на 5 підгруп у відповідності до балу отриманого за системою PI-RADS на основі даних мпМРТ. Окрім цього, було здійснено альтернативний розподіл тих же пацієнтів (група порівняння) на підгрупи у відповідності до балу PI-RADS, проте, на основі оцінки зображень скороченого протоколу бпМРТ. При аналізі гістологічних заключень було виявлено 79 (44,4%) випадків кзРПЗ, 23 (12,9%) випадків кнРПЗ, 70 (39,3%) випадків ДГПЗ та 6 (3,4%) випадків ХП.

При проведенні ROC-аналізу, було виявлено, що застосування бпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (тобто показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 71% та 91% відповідно, AUC=0,870; 95% ДІ=0,817-0,923;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування бпМРТ з метою виявлення кзРПЗ, за умови, якщо позитивним



результатом (і тобто показом до проведення пункційної біопсії простати) вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 82% та 86% відповідно, AUC= 0,891; 95% ДІ=0,843-0,938;  $p < 0,001$ .

В результаті проведення ROC-аналізу, було виявлено, що застосування мпМРТ з метою виявлення будь-якого РПЗ, за умови, якщо позитивним результатом (показом до проведення пункційної біопсії простати) вважали оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складала 95% та 53% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 85% та 76% відповідно, AUC=0,860; 95% ДІ=0,804-0,916;  $p < 0,001$ . Водночас, застосування мпМРТ з метою виявлення кзРПЗ, за умови, якщо позитивним результатом вважати оцінку за PI-RADS  $\geq 3$ , чутливість і специфічність складають 100% та 45% відповідно, а при оцінці PI-RADS  $\geq 4$  – 96% та 71% відповідно, AUC= 0,882; 95% ДІ=0,833-0,931;  $p < 0,001$ .

При ураженнях простати класифікованих, як PI-RADS 3, застосування мпМРТ не демонструвало переваг над бпМРТ, оскільки останнє дозволяло зменшити на 5,4% виявлення кнРПЗ та збільшити на 15,2% виявлення кзРПЗ, при цьому, частка доброякісних уражень простати в даній категорії була меншою на 10,5% у порівнянні із мпМРТ. Водночас, при ураженнях простати класифікованих, як PI-RADS 4, ми спостерігали іншу тенденцію: хоча бпМРТ у порівнянні із мпМРТ виявляло на 2,1% менше кнРПЗ, остання дозволяла виявити на 6,5% більше кзРПЗ, тоді як частка доброякісних уражень простати в даній категорії при бпМРТ була меншою на 11,7% у порівнянні із мпМРТ. Щодо МРТ-ознак у хворих із РПЗ пов'язаних із наявністю локально-поширеної стадії захворювання, то слід зазначити, що застосування послідовності ДКП при проведенні мпМРТ не дозволяло додатково, порівняно із бпМРТ, виявляти ознаки ЕПП в парапростатичну жирову клітковину, так само, як і МР-ознаки ІСМ. На основі таких даних можна стверджувати, що проведення бпМРТ буде найбільш доцільним хворим із низьким ризиком клінічно значимого захворювання. Отримані результати доповнюють вже

існуючі і званою мірою корелюють із іншими спостереженнями, зокрема, в контексті доцільності застосування бпМРТ при РПЗ низького ризику [139–145].

З метою підвищення точності виявлення РПЗ (зокрема його клінічно значимого варіанту) у підгрупах хворих із негативним (PI-RADS 1-2) та сумнівним результатом (PI-RADS 3), нами було проаналізовано показники ряду маркерів – загального ПСА, %fПСА, щПСА, щПСАпх. Зведені дані щодо чутливості, специфічності та AUC для кожного із вивчених онкомаркерів при виявленні кзРПЗ та РПЗ будь якого ступеню за ISUP при проведенні бпМРТ та мпМРТ у пацієнтів із оцінкою PI-RADS 1-3 наведено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Зведені дані щодо чутливості, специфічності та AUC для ПСА, %fПСА, щПСА, щПСАпх при виявленні РПЗ при проведенні бпМРТ та мпМРТ у пацієнтів із оцінкою PI-RADS 1-3

Показник	Чутливість	Специфічність	AUC	p
<b>I. Біпараметрична МРТ</b>				
<b>Виявлення РПЗ будь-якого ступеню за ISUP</b>				
ПСА	63	45	0,633	p=0,36
%fПСА	67	80	0,821	p<0,001
щПСА	70	80	0,827	p<0,001
щПСАпх	90	91	0,972	p<0,001
<b>Виявлення клінічно значимого РПЗ (ISUP&gt;1)</b>				
ПСА	79	73	0,818	p<0,001
сПСА	71	89	0,915	p<0,001
щПСА	93	92	0,950	p<0,001
щПСАпх	93	85	0,913	p<0,001

II. Мультипараметрична МРТ				
Виявлення РПЗ будь-якого ступеню за ISUP				
ПСА	53	36	0,363	p=0,103
%fПСА	73	76	0,803	p<0,001
щПСА	53	71	0,648	p=0,08
щПСАпх	93	90	0,968	p<0,001
Виявлення клінічно значимого РПЗ (ISUP>1)				
ПСА	67	44	0,395	p=0,541
%fПСА	100	83	0,933	p=0,011
щПСА	67	96	0,807	p=0,07
щПСАпх	100	89	0,952	p=0,008

Як впливає із отриманих даних, при проведенні бпМРТ, найкращі показники у виявленні РПЗ будь-якого ступеню за ISUP, демонструвала щПСАпх, однак, при виявленні клінічно значимого РПЗ (ISUP>1), більшу діагностичну точність мала щПСА; в той же час, при проведенні мпМРТ, найкращі показники у виявленні РПЗ будь-якого ступеню за ISUP, демонструвала також щПСАпх, рівно як і при діагностиці кзРПЗ, за умови негативного (PI-RADS 1-2) або сумнівного результату (PI-RADS 3) МРТ-сканування. В той час, коли в наукових та клінічних колах все ще не існує єдиного погляду на прогностичні фактори, які є пов'язані із необхідністю повторної ПБП у хворих із негативним результатом первинної біопсії, а тобто існуванням РПЗ, наші дані свідчать про доцільність застосування наведених маркерів для прогнозування існування РПЗ при негативному чи сумнівному результаті сканування. Така теза підтверджується результатами дослідження Ploussard et al., який виявив, що ризик ребіопсії при РПЗ не корелював з віком, але суттєво збільшувався більш ніж удвічі у випадках рівню ПСА> 6 нг/мл, щПСА>

0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>, відношення вільного до загального ПСА (% fПСА) <15% та/або об'ємі простати <50 мл [112].

З метою оцінки діагностичної вартості маркерів на основі МРТ для диференційної діагностики і визначення ступеню згідно шкали ISUP раку передміхурової залози нами проведено ретроспективний аналіз середніх значень ВКД 178 хворих, яких було розділено на групи у відповідності до гістологічного діагнозу: основна група – хворі із РПЗ (n=102), група порівняння 1 – хворі з ДГПЗ (n=70), група порівняння 2 – пацієнти з ХП (n=6). У якості контрольної групи було використано МРТ-дані здорових волонтерів віком від 30 до 35 років (n=15). При аналізі показників ВКД ділянки ураження простати в основній групі та групах порівняння, а також нормальної паренхіми простати в контрольній групі, було отримано статистично достовірну різницю між середніми значеннями ВКД у хворих із РПЗ порівняно із ДГПЗ, ХП та нормальною тканиною передміхурової залози. ROC-аналіз при застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації РПЗ будь-якого ступеню за ISUP від не раку простати, при граничній величині відсікання  $1,01 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с даний променевий маркер показав високі чутливість та специфічність – 97% та 92% відповідно, при високій точності методу, AUC=0,968; 95% ДІ=0,942-0,994; p<0,001. Окрім цього, застосування ВКД для виявлення кзРПЗ при граничній величині відсікання  $0,76 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, чутливість та специфічність становили 96% та 96% відповідно, при широкій площі під кривою, AUC=0,976; 95% ДІ=0,956-0,997; p<0,001. Отримані нами дані засвідчили високий діагностичний потенціал показника ВКД для диференціації РПЗ від доброякісних захворювань простати, та у розрізненні його ступенів диференціації. На користь наших даних свідчать і результати інших досліджень, в яких значення 10-го перцентилля ВКД tDv, визначені з різними порогами дифузії, суттєво відрізнялися між групами РПЗ GS≤6 та GS ≥7 (P<0,05) [154], а ВКД-energy, T2-33- energy та T2-33-кореляція показали задовільну діагностичну ефективність у прогнозуванні GS:

AUC складала 84,6, 74,3 та 83,5% відповідно, а ВКД-energy показала відносно високу чутливість та специфічність (88,9 та 95,1 % відповідно) [155].

На сьогодні доступна лише невелика кількість наукових даних стосовно ролі потенційних променевих маркерів МРТ у диференціації метастатично уражених лімфовузлів при у хворих на РПЗ. На основі даних мпМРТ та патоморфологічних заключень нами було проведене вимірювання ВКД лімфовузлів тазу з (n=15), та без метастатичного поширення в них пухлинного процесу (n=20) у хворих, яким була виконана радикальна простатектомія з лімфодисекцією приводу РПЗ. ROC-аналіз при застосуванні ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації N+ та N- лімфовузлів тазу при РПЗ показав, що при граничній величині відсікання  $0,87 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с чутливість та специфічність складала 87% та 75% відповідно, при високій точності методу, AUC=0,933; 95% ДІ=0,852-1,0; p<0,001. Таким чином ВКД продемонстрував здатність до неінвазивної диференційної діагностики N+ та N-, що є конкордантним до результатів Gong et al., в якій було надано обмежені дані про відмінності показників ентропії і гістограми ВКД ДЗЗ при позитивних та негативних лімфатичних вузлах при РПЗ, які складала  $3,95 \pm 0,41$  проти  $3,12 \pm 0,45$  та  $590 \pm 120$  проти  $837 \pm 142 \times 10^{-6}$  мм<sup>2</sup>/с відповідно, P <0,01, причому, перший мав більш високі показники точності – AUC=0,836, але посередню специфічність 0,781 [158]. В нашій роботі ВКД продемонстрував для цих же цілей кращі діагностичні показники.

При аналізі чинників, асоційованих із труднощами у виявленні раку передміхурової залози за допомогою МРТ виявлено, що існує залежність результату МРТ щодо ознак РПЗ від його гістологічного патерну РПЗ. За нашими даними, пухлини, які не виявлялись на МР-зображеннях (негативний результат, PI-RADS 1-2) або класифікувались як сумнівний результат (PI-RADS 3), характеризувались в основному розсіяним чи проміжним розташуванням залоз (значна кількість строми) або наявністю малих крибриформних структур (меша целюлярна щільність порівняно із великими крибриформними структурами). В той

же час, пухлини, що виявлялись на МРТ зображеннях (позитивний результат) мали значну клітинну щільність (щільне розташування залоз, великі крибриформні структури, погано сформовані залози, внутрішньопроотокова карцинома).

Отримані нами дані ми пояснюємо наявністю асоціацій між клітинною щільністю (целюлярністю) та ступенем обмеження дифузії молекул водню на ДЗЗ МРТ. Таким чином, нами було продемонстровано, що пухлини із нижчою клітинною щільністю, мають меншу здатність обмежувати дифузію на ДЗЗ, а отже, репрезентувати ознаки характерні для злоякісних новоутворень на МР-зображеннях, що ми спостерігали у нашому дослідженні. Наші дані не суперечать отриманим у дослідженні Downes et al., в якому достовірні відмінності у виявленні РПЗ за допомогою лише даних T2-33 МРТ (монопараметрична МРТ) спостерігали при ущільненому суб-партерні Gleason 3 порівняно із групою Gleason 4 ( $P < 0.0001$ ) [166].

Іншим фактором, який впливав на диференціацію РПЗ із доброякісними захворюваннями простати за нашими даними є лікування препаратами 5-ARI, а саме, фінастеридом. Був виконаний аналіз показників ВКД в підгрупах хворих на РПЗ та ДГПЗ, які проходили (основна група) та не проходили лікування 5-ARI (порівняльна група), а також 15 здорових осіб без патології простати (контрольна група). Для створення основної групи в дослідження входили хворі на гістологічно верифікований РПЗ та ДГПЗ, які до проведення МРТ та ПБП проходили лікування препаратом групи 5-ARI – фінастеридом з приводу симптомів нижніх сечовидільних шляхів, 5 мг 1 раз на добу, впродовж не менше 6 місяців. При аналізі середніх значень ВКД у досліджуваних групах і підгрупах хворих було отримано наступні дані: у пацієнтів, які проходили лікування фінастеридом як в підгрупі із РПЗ, так і із ДГПЗ середні значення ВКД були нижчими за такі у відповідних підгрупах порівняння. За даними кореляційного аналізу спостерігалась сильна обернена кореляція між тривалістю застосування фінастериду та значенням ВКД

підозрілої ділянки простати як у підгрупі хворих на РПЗ (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=0,657$ ,  $p<0,05$ ), так і у підгрупі пацієнтів із ДГПЗ (коефіцієнт кореляції Пірсона  $r=0,721$ ,  $p<0,05$ ).

Потрібно наголосити, що значення ВКД підозрілих ділянок простати у хворих на ДГПЗ, які отримували лікування 5-ARI в значній мірі взаємонакладались із показниками ВКД у хворих на РПЗ незалежно від прийому фінастериду, що сприяло підвищенню балу при оцінці підозрілої ділянки простати за системою PI-RADS на дифузійно-зважених зображеннях МРТ, що в свою чергу, може підвищити частоту непотрібних біопсій. Для корекції значення ВКД у пацієнтів які лікувались фінастеридом ми пропонуємо застосовувати коефіцієнт  $\times 1,38$ , що дозволить отримати більш точне значення ВКД для диференційної діагностики із РПЗ. Отримані нами дані збігаються із результатами інших дослідників, в тому контексті, що фінастерид має певний вплив на васкуляризацію передміхурової залози [159,160]. Водночас, існує певна контрверсійність, оскільки на противагу цим даним, Kim et al. виявив відсутність такого впливу при аналізі даних мпМРТ ( $P>0,05$ ) [162]. Необхідні подальші, більш тривалі дослідження у цьому керунку.

На основі отриманих, з метою підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози даних автором було розроблено та впроваджено алгоритм із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА. Даний алгоритм включає в себе необхідність первинної оцінки ризику наявності кзРПЗ, що можливе за допомогою валідованих калькуляторів рекомендованих EAU. При низькому ризику наявності клінічно значимого захворювання автором рекомендується виконання скороченого (біпараметричного) протоколу сканування МРТ, без застосування контрастних речовин, що здатне пришвидшити час сканування та близько вдвічі зменшити вартість обстеження. На противагу цьому, при отриманні даних за високий ризик клінічно значимого РПЗ, рекомендовано виконувати стандартний,

мультипараметричний протокол сканування із застосуванням послідовності динамічного контрастного посилення.



## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і практичне вирішення актуального наукового завдання, спрямованого на покращення результатів діагностики та лікування хворих на рак передміхурової залози, шляхом використання маркерів на основі мультипараметричної та біпараметричної МРТ.

1. Доведено, що за умови біопсії простати при PI-RADS $\geq$ 3 чутливість та специфічність мпМРТ і біМРТ як у виявленні усіх ступенів РПЗ за ISUP, так і при виявленні лише кзРПЗ, були еквівалентними, бпМРТ порівняно з мпМРТ дозволяла зменшити на 5,4% виявлення кнРПЗ та збільшити на 15,2% виявлення кзРПЗ. Водночас, за умови біопсії при PI-RADS $\geq$ 4, чутливість мпМРТ як у виявленні усіх ступенів РПЗ за ISUP, так і кзРПЗ, перевищувала цей показник бпМРТ і складала 85% проти 71% та 96% проти 82% відповідно ( $p < 0,001$ ); бпМРТ у порівнянні із мпМРТ виявляла на 2,1% менше кнРПЗ, проте, остання дозволяла виявити на 6,5% більше кзРПЗ. Такі дані виправдовують використання протоколу бпМРТ у хворих із низьким ризиком клінічно значимого РПЗ (ISUP $>$ 1).

2. Отримано статистично достовірну різницю між середніми значеннями ВКД у хворих із РПЗ порівняно із ДГПЗ, ХП та нормальною тканиною передміхурової залози. Застосування ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ для диференціації РПЗ будь-якого ступеню за ISUP від не раку простати, при граничній величині відсікання  $1,01 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с продемонструвало чутливість та специфічність 97% та 92% відповідно (AUC=0,968;  $p < 0,001$ ), а для виявлення кзРПЗ при граничній величині  $0,76 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с – 96% та 96% відповідно (AUC=0,976;  $p < 0,001$ ). Крім цього, між значенням ВКД та категорією РПЗ за ISUP спостерігався сильний зворотній кореляційний зв'язок ( $r = -0,761$ ;  $p < 0,001$ ), що дозволяє використовувати цей показник у якості діагностичного променевого маркеру раку простати, у якості неінвазійної «променевої біопсії».

3. Виявлено статистично достовірну різницю між середнім значенням ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ N+ та N- лімфовузлів у хворих на РПЗ:  $0,74 \pm 0,09 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с проти  $1,05 \pm 0,23 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с ( $p < 0,001$ ,  $t = 5,950$ ), що дозволило проводити їх розрізнення із чутливістю та специфічністю 87% та 75% відповідно, при граничній величині відсікання  $0,87 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с (AUC=0,933;  $p < 0,001$ ).

4. Продемонстровано залежність виявлення ознак РПЗ за даними МРТ від гістологічного патерну утворення: пухлини, які не візуалізувались на МР-зображеннях (PI-RADS 1-2) у 100% випадків характеризувались розсіяним розташуванням залоз; для пухлин, які класифікувались як сумнівний результат (PI-RADS 3), були найбільш притаманними розсіяний варіант розташування залоз – 52-68%, малі крибриформні структури – 16,0-40% та проміжний варіант розташування залоз – 8,0-16,0%.

5. Отримано статистично достовірно вище середнє значення ВКД тканин простати у хворих на ДГПЗ, які не отримували лікування фінастеридом порівняно з тими, які його отримували:  $1,16 \pm 0,16$  та  $0,84 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с відповідно ( $< 0,001$ ). Спостерігалась сильна обернена кореляція між тривалістю застосування фінастериду та значенням ВКД підозрілої ділянки простати ( $r = 0,721$ ;  $p < 0,05$ ). Не виявлено відмінностей у середньому значенні ВКД в підгрупі хворих із ДГПЗ які отримували фінастерид порівняно з підгрупою хворих на РПЗ які не отримували даний препарат, та пацієнтів із кНРПЗ, які приймали таке лікування з приводу СНСШ ( $p > 0,05$ ), що має вплив на оцінку за системою PI-RADS і є фактором хибної інтерпретації МР-зображень на користь РПЗ.

6. Серед вивчених нами маркерів на основі ПСА найвищі показники чутливості та специфічності при виявленні РПЗ та лише кЗРПЗ у пацієнтів із негативним чи сумнівним результатом мМРТ (PI-RADS  $\leq 3$ ) отримано при застосуванні щПСАпх, які знаходились у межах 93-100% та 89-92% відповідно ( $p < 0,01$ ). Отримані дані

свідчать про високу діагностичну цінність щПСАпх, зокрема, для більш точної стратифікації хворих при визначенні показів до біопсії простати.

7. Розроблений на основі отриманих даних алгоритм, який включає променеві маркери МРТ-зображень із встановленими граничними величинами відсікання значення ВКД та молекулярних маркерів, спрямований на підвищення ефективності діагностики, диференціювання та лікування хворих на рак передміхурової залози.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Застосування скороченого протоколу сканування без послідовності ДКП зображень – біпараметричної МРТ простати, рекомендовано в першу чергу пацієнтам із низьким ризиком клінічно значимого варіанту новоутворення ( $ISUP > 1$ ), із вираженою хронічною хворобою нирок ( $ШКФ < 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), наявним НСФ чи іншими протипоказами до застосування гадоліній-вмісних контрастних речовин. Визначати ризик біологічно агресивного захворювання згідно рекомендацій EAU слід застосовуючи відомий калькулятор ризику, який є рекомендований для цієї цілі (ERSPC cohort), і який доступний за посиланням: <https://www.prostatecancer-riskcalculator.com/seven-prostate-cancer-risk-calculators> (Risk Calculator 6), який включає такі клінічні параметри, як вік, рівень ПСА, результати ПРД, сімейний анамнез, об'єм простати та факт попереднього проведення біопсії простати. Альтернативним методом є інший рекомендований EAU калькулятор (PCPT Risk Calculator) із аналогічними параметрами, який доступний за посиланням: <https://riskcalc.org/PCPTRC/>. На противагу цьому, при отриманні даних за високий ризик клінічно значимого РПЗ, рекомендовано виконувати стандартний, мультипараметричний протокол сканування.

2. При отриманні негативного (PI-RADS 1-2) чи сумнівного (PI-RADS 3) результату щодо ознак РПЗ за даними бпМРТ чи мпМРТ, та із збереженням клінічної підозри щодо наявності даного захворювання, з метою більш точної стратифікації хворих до проведення пункційної біопсії, слід враховувати показник ВКД отриманий із послідовності ДЗЗ МРТ та величини відсікання які є вказані у розробленому автором алгоритмі: величина ВКД підозрілої ділянки простати на МР-зображеннях  $<0,76 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, може слугувати променевим маркером наявності клінічно-значимого варіанту РПЗ, що запропоновано розглядати як додатковий показ до проведення ПБП. Даний променевий маркер РПЗ особливо важливо враховувати у випадках проведення скороченого протоколу сканування – бпМРТ. З огляду на це, значення ВКД підозрілої ділянки передміхурової залози рекомендовано включати в усі радіологічні заключення при проведенні бпМРТ та мпМРТ простати.
3. В зв'язку із існуванням асоціації між застосуванням фінастериду з приводу СНСШ та/або ДГПЗ, та значеннями ВКД, що має вплив на представлення утворень на МРТ-зображеннях та ускладнює проведення диференційної діагностики між РПЗ та доброякісними захворюваннями простати, внаслідок того, що значення ВКД підозрілих ділянок простати у хворих на ДГПЗ, які отримують лікування 5-ARI взаємонакладаються із показниками ВКД у хворих на РПЗ незалежно від прийому фінастериду, рекомендовано при підрахунку показника ВКД застосовувати коефіцієнт  $\times 1,38$ , що дозволить отримати більш точне значення ВКД для диференційної діагностики із РПЗ.
4. При оцінці наявності метастатичного ураження лімфовузлів тазу за даними МРТ, слід враховувати не лише такі показники, як розмір, конфігурація чи текстура лімфовузла на МР-зображеннях, але і його ВКД-значення. При показнику ВКД лімфовузла  $<0,87 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, запропоновано розглядати його як із високим ризиком метастатичного ураження.

5. При негативному (PI-RADS 1-2) чи сумнівному (PI-RADS 3) результаті МР-сканування та із збереженням клінічної підозри щодо наявності РПЗ, з метою точнішої стратифікації хворих до проведення ПБП, крім показника ВКД підозрілої ділянки простати, слід враховувати граничні величини відсікання таких біомаркерів РПЗ, як щПСА та щПСАпх, як наведено у розробленому автором алгоритмі: при щПСА $\geq$ 0,18 нг/мл/см<sup>3</sup> (для бпМРТ) або щПСАпх $\geq$ 0,40 нг/мл/см<sup>3</sup> (для бпМРТ), рекомендовано розглядати як високу вірогідність наявності кзРПЗ, що може бути додатковим показом до біопсії простати, поруч із клінічними даними та показником ВКД МРТ.
6. Оцінка появи МР-ознак біологічно агресивного захворювання в процесі активного спостереження за хворими на РПЗ може включати оцінку показника ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ, у відповідності із наведеним алгоритмом: зниження значення ВКД $<$ 0,76 $\times$ 10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с можна розглядати як високий ризик клінічно значимого варіанту новоутворення і як додатковий показ (поруч із клінічними даними та іншими МРТ-ознаками) до проведення пункційної біопсії простати. Крім цього, відстеження даного показника в динаміці також може надати інформацію щодо трансформації РПЗ у біологічного агресивний варіант захворювання, навіть у випадку застосування скороченого протоколу сканування – біпараметричної МРТ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020 Jul 20;8(3):28. DOI: 10.3390/medsci8030028.
2. Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E, Vignat J, Ferlay J, Soerjomataram I, Bray F, et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer*. 2021 Feb 1;148(3):601–608. DOI: 10.1002/ijc.33232.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
4. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО, Горох ЄЛ, Рижов АЮ, Сумкіна ОВ, та ін. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ; 2021. № 22. 134 с.
5. Возіанов СО. Первинна, загальна захворюваність, смертність від основних хвороб органів сечостатевої системи в аспекті діяльності ДУ «Інститут урології НАМН України». *Урологія*. 2015;(3):15–28.
6. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Порівняльний аналіз результатів позадулонної та малоінвазивної радикальної простатектомії. Здоров'є чоловіка. 2017;(2):29–36.
7. Черниченко Ю, Литвиченко ОМ, Цимбалюк СМ, Федоренко ЗП, Бабій ВФ, Баленко НВ, та ін. Дослідження характеру поширеності на території України захворюваності на гормонозалежні форми раку щитоподібної, передміхурової та молочної залоз. *Проблеми ендокринної патології*. 2020;(1):72–79.
8. Hao S, Östensson E, Eklund M, Grönberg H, Nordström T, Heintz E, et al. The economic burden of prostate cancer - a Swedish prevalence-based register study. *BMC Health Serv Res*. 2020 May 20;20(1):448.

9. Matanhelia DM, Croghan S, Nason GJ, O'Connell C, Galvin DJ. The Management of Incidental Prostate Cancer Following TURP. *Ir Med J*. 2019 Feb 14;112(2):866.
10. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415–1424.
11. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3379–3385. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764.
12. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. 2017 May;14(5):312–322.
13. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Застосування концепції станів Національного інституту онкології США з метою інтегральної оцінки результатів модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози в умовах Державної установи "Інститут урології НАМН України". *Urologiya*. 2020;24(3):217–221.
14. Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, Войленко ОА, Стаховський ОЕ, Вукалович ПС, Литвиненко РА, та ін. Фінастерид у профілактиці прогресування раку передміхурової залози. *Здоров'є чоловіка*. 2015;(4):61–65.
15. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Банас ОО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація клінічно місцево–поширеного раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2016;(9): 39–42.
16. Egevad L, Swanberg D, Delahunt B, Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Identification of areas of grading difficulties in prostate cancer and comparison with artificial intelligence assisted grading. *Virchows Arch*. 2020 Dec;477(6):777–786.

17. Mishra SC. A discussion on controversies and ethical dilemmas in prostate cancer screening. *J Med Ethics*. 2020 Jul 6;medethics-2019-105979. DOI: 10.1136/medethics-2019-105979.
18. Brönimann S, Pradere B, Karakiewicz P, Abufaraj M, Briganti A, Shariat SF. An overview of current and emerging diagnostic, staging and prognostic markers for prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020 Aug;20(8):841–850. DOI: 10.1080/14737159.2020.1785288.
19. Пасічник СМ. Особливості перебігу та розвитку цукрового діабету II типу при лікуванні пізніх стадій раку передміхурової залози. *Acta Medica Leopoliensia*. 2015;21,(1):40–44.
20. Мечев ДС, Щербіна ОВ, Вальчишин АМ. Радіонуклідно-медикаментозне лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Київ; 2015; Вип. 24, кн.1. с. 415–419.
21. Григоренко ВМ, Волков СС, Данилець РО, Вікарчук МВ. Низькодозова естроген-антиандрогенна терапія в паліативному лікуванні раку передміхурової залози: оцінювання віддалених результатів. *Здоров'є чоловіка*. 2015;(4):126–131.
22. Григоренко ВМ, Волков СС, Данилець РО, Вікарчук МВ, Вальчишин АМ. Порівняльне оцінювання результатів лікування раку передміхурової залози нестероїдним антиандрогеном у стандартній та редукованій дозах. *Здоров'є чоловіка*. 2015;(3):27–30.
23. Sandhu GS, Andriole GL. Overdiagnosis of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2012;2012(45):146–151.
24. Masaoka H, Ito H, Yokomizo A, Eto M, Matsuo K. Potential overtreatment among men aged 80 years and older with localized prostate cancer in Japan. *Cancer Sci*. 2017 Aug;108(8):1673–1680.



25. Русин АВ, Бойко СО, Баланда РЮ, Поп ЛЗ, Бойко СШС. Модель економічного обґрунтування визначення рівня простатспецифічного антигена при скринінгу раку передміхурової залози. В: Науковий Вісник Ужгородського Університету. Сер Медицина. Ужгород; 2013. Вип. 1. с. 79–81.
26. Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoag J, Wright JD, et al. Increase in Prostate Cancer Distant Metastases at Diagnosis in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 May 1;3(5):705–707. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5465.
27. Головка СВ, Собков ЯВ, Савицький ОФ, Балабаник ВР, Кравчук ВМ, Колосова ІВ. Особливості скринінгу та діагностики раку передміхурової залози з використанням гістографічних методів (огляд сучасного стану проблеми). В: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії Проблеми військової охорони здоров'я. Київ; 2017. Вип. 48. с. 97–106.
28. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic testing versus organized prostate-specific antigen screening: outcome after 18 years in the Göteborg randomized population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2015 Sep;68(3):354–360.
29. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1901–1913. DOI: 10.1001/jama.2018.3710.
30. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2239–2246. DOI: 10.1056/NEJMoa031918.
31. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, et al. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker-Based Risk Score. *Eur Urol.* 2016;70(5):740–748.

32. Ankerst DP, Goros M, Tomlins SA, Patil D, Feng Z, Wei JT, et al. Incorporation of Urinary Prostate Cancer Antigen 3 and TMPRSS2:ERG into Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator. *Eur Urol Focus*. 2019 Jan;5(1):54–61.
33. Fujita K, Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Urol*. 2018 Sep;25(9):770–779.
34. Maggi M, Del Giudice F, Falagario UG, Cocci A, Russo GI, Di Mauro M, et al. SelectMDx and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of the Prostate for Men Undergoing Primary Prostate Biopsy: A Prospective Assessment in a Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 23;13(9):2047. DOI: 10.3390/cancers13092047.
35. Hendriks RJ, van der Leest MMG, Israël B, Hannink G, Yanti Setiasti A, Cornel EB, et al. Clinical use of the SelectMDx urinary-biomarker test with or without mpMRI in prostate cancer diagnosis: a prospective, multicenter study in biopsy-naïve men. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021 Dec;24(4):1110–1119. DOI: 10.1038/s41391-021-00367-8.
36. Busetto GM, Del Giudice F, Maggi M, De Marco F, Porreca A, Sperduti I, et al. Prospective assessment of two-gene urinary test with multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate for men undergoing primary prostate biopsy. *World J Urol*. 2021 Jun;39(6):1869-1877.
37. Wu Y-P, Lin X-D, Chen S-H, Ke Z-B, Lin F, Chen D-N, et al. Identification of Prostate Cancer-Related Circular RNA Through Bioinformatics Analysis. *Front Genet*. 2020 Aug 14;11:892. DOI: 10.3389/fgene.2020.00892.
38. Shi J, Liu C, Chen C, Guo K, Tang Z, Luo Y, et al. Circular RNA circMBOAT2 promotes prostate cancer progression via a miR-1271-5p/mTOR axis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jul 9;12(13):13255–13280.
39. Huo W, Qi F, Wang K. Long non-coding RNA BCYRN1 promotes prostate cancer progression via elevation of HDAC11. *Oncol Rep*. 2020 Sep;44(3):1233–1245.

40. Guan H, Peng R, Fang F, Mao L, Chen Z, Yang S, et al. Tumor-associated macrophages promote prostate cancer progression via exosome-mediated miR-95 transfer. *J Cell Physiol.* 2020 Dec;235(12):9729–9742.
41. Nayak B, Khan N, Garg H, Rustagi Y, Singh P, Seth A, et al. Role of miRNA-182 and miRNA-187 as potential biomarkers in prostate cancer and its correlation with the staging of prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2020;46(4):614–623.
42. Andl T, Ganapathy K, Bossan A, Chakrabarti R. MicroRNAs as Guardians of the Prostate: Those Who Stand before Cancer. What Do We Really Know about the Role of microRNAs in Prostate Biology?. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 7;21(13):4796.
43. Cochetti G, de Vermandois JAR, Maulà V, Giulietti M, Cecati M, Del Zingaro M, et al. Role of miRNAs in prostate cancer: Do we really know everything?. *Urol Oncol.* 2020 Jul;38(7):623–635.
44. Возіанов СО, Кашуба ВІ, Григоренко ВМ, Гордіюк ВВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, та ін. Ідентифікація нових діагностичних маркерів раку передміхурової залози за допомогою *noti*-мікрочипів. *Клінічна хірургія.* 2016;(4):54–57.
45. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Горбань ЛВ, Клепко АВ. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія.* 2017;(1): 54–57.
46. Данилець РО. Високомолекулярні білкові біомаркери раку передміхурової залози. Перспективи використання в сучасній онкоурології. *Здоров'є чоловіка.* 2017;(2):37–44.
47. Залєток СП, Кленов ОО, Гоголь СВ, Бентрад ВВ, Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, та ін. Поліаміни крові та сечі як нові діагностичні маркери раку передміхурової залози. *Онкологія.* 2019;21(3):219–223.
48. Wang C, Wang Y-Y, Wang S-Y, Ding J-X, Ding M, Ruan Y, et al. Peripheral zone PSA density: a predominant variable to improve prostate cancer detection efficiency

- in men with PSA higher than 4 ng ml<sup>-1</sup>. *Asian J Androl.* 2021;23(4):415-420. DOI: 10.4103/aja.aja\_72\_20.
49. Schneider AF, Stocker D, Hötker AM, Eberli D, Rupp NJ, Donati OF, et al. Comparison of PSA-density of the transition zone and whole gland for risk stratification of men with suspected prostate cancer: A retrospective MRI-cohort study. *Eur J Radiol.* 2019 Nov;120:108660.
50. Бачурін ГВ, Богун МЮ, Ломака СС. Діагностична цінність щільності простатспецифічного антигену у виявленні раку передміхурової залози. *Урологія.* 2019;23(2):153–158.
51. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):CD012663.
52. Oxley JD, Sen C. Error rates in reporting prostatic core biopsies. *Histopathology.* 2011 Apr;58(5):759–765.
53. King CR, Long JP. Prostate biopsy grading errors: a sampling problem?. *Int J Cancer.* 2000 Dec 20;90(6):326–330.
54. Sayyid RK, Alibhai SMH, Sutradhar R, Eberg M, Fung K, Klaassen Z, et al. Population-based outcomes of men with a single negative prostate biopsy: Importance of continued follow-up among older patients. *Urol Oncol.* 2019 May;37(5):298.e19-298.e27.
55. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, Akincioglu E, Asil E, Balbay MD. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer?. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(5–6):E293-298.
56. Verbeek JFM, Roobol MJ, ERSPC Rotterdam study group. What is an acceptable false negative rate in the detection of prostate cancer?. *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):54–60.
57. van der Leest M, Cornel E, Israël B, Hendriks R, Padhani AR, Hoogenboom M, et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus

- Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* 2019 Apr;75(4):570–578.
58. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):100–109.
59. Кравчук ВМ. Застосування еластографії зсувної хвилі при трансректальній біопсії для скринінгової діагностики раку передміхурової залози. *Урологія.* 2019;23(2):159–164.
60. Maricic A, Valencić M, Sotosek S, Oguić R, Ivancić A, Ahel J. Transrectal sonography in prostate cancer detection--our 25 years experience of implementation. *Coll Antropol.* 2010 Apr;34 (Suppl 2):239–242.
61. Chen FK, de Castro Abreu AL, Palmer SL. Utility of Ultrasound in the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Prostate Cancer: State of the Art. *J Nucl Med.* 2016 Oct 1;57(Suppl 3):13S-18S.
62. Wysock JS, Xu A, Orczyk C, Taneja SS. HistoScanning™ to Detect and Characterize Prostate Cancer-a Review of Existing Literature. *Curr Urol Rep.* 2017 Oct 24;18(12):97.
63. Morozov A, Kozlov V, Rivas JG, Teoh JY-C, Bezrukov E, Amosov A, et al. A systematic review and meta-analysis of HistoScanning™ in prostate cancer diagnostics. *World J Urol.* 2021 Oct;39(10):3733–3740.
64. Correas J-M, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol.* 2021 Mar;39(3):661–676.
65. Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M, Paciotti M, Maffei D, Lista G, et al. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Micro-ultrasound and Magnetic Resonance

- Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies for the Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019 May;2(3):329–332.
66. Cornud F, Lefevre A, Flam T, Dumonceau O, Galiano M, Soyer P, et al. MRI-directed high-frequency (29MhZ) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):4838–4846. DOI: 10.1007/s00330-020-06882-x.
67. Luczynska E, Blecharz P, Dyczek S, Stelmach A, Petralia G, Bellomi M, et al. Perfusion CT is a valuable diagnostic method for prostate cancer: a prospective study of 94 patients. *Ecancermedicalsecience*. 2014 Oct 27;8:476. DOI: 10.3332/ecancer.2014.476.
68. Jia JB, Houshyar R, Verma S, Uchio E, Lall C. Prostate cancer on computed tomography: A direct comparison with multi-parametric magnetic resonance imaging and tissue pathology. *Eur J Radiol*. 2016 Jan;85(1):261–267.
69. Beer L, Polanec SH, Baltzer PAT, Schatzl G, Georg D, Schestak C, et al. 4D perfusion CT of prostate cancer for image-guided radiotherapy planning: A proof of concept study. *PloS One*. 2019;14(12):e0225673.
70. Grivas N, Hinnen K, de Jong J, Heemsbergen W, Moonen L, Witteveen T, et al. Seminal vesicle invasion on multi-parametric magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. *Eur J Radiol*. 2018 Jan 1;98:107–112.
71. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. *Urology*. 2016 Oct;96:1–7.
72. Zarzour JG, Galgano S, McConathy J, Thomas JV, Rais-Bahrami S. Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World J Radiol*. 2017 Oct 28;9(10):389–399.
73. Gabriele D, Collura D, Oderda M, Stura I, Fiorito C, Porpiglia F, et al. Istherestill a roleforcomputedtomographyandbonescintigraphyinprostatecancerstaging? Ananalysisfromthe EUREKA-1 database. *World J Urol*. 2016 Apr;34(4):517–523.
74. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting Prostate Cancer Death with Different Pretreatment Risk Stratification Tools: A Head-to-head

Comparison in a Nationwide Cohort Study. *Eur Urol.* 2020 Feb 1;77(2):180–188. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.027.

75. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Roumiguié M, et al. The Key Combined Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, and Magnetic Resonance Imaging-targeted and Concomitant Systematic Biopsies for the Prediction of Adverse Pathological Features in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2020 Jun;77(6):733–741.
76. Draulans C, Everaerts W, Isebaert S, Van Bruwaene S, Gevaert T, Oyen R, et al. Development and External Validation of a Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and International Society of Urological Pathology Based Add-On Prediction Tool to Identify Prostate Cancer Candidates for Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol.* 2020 Apr;203(4):713–718.
77. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, DeVisschere P, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol.* 2020 Aug;78(2):138–142.
78. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 Apr 11;395(10231):1208–1216.
79. Zacho HD, Fonager RF, Nielsen JB, Haarmark C, Hendel HW, Johansen MB, et al. Observer Agreement and Accuracy of 18 F-Sodium Fluoride PET/CT in the Diagnosis of Bone Metastases in Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2020 Mar;61(3):344–349.
80. Werner RA, Derlin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuchi T, Giesel FL, et al. 18 F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics.* 2020;10(1):1–16.

81. Король ПО, Ткаченко ММ, Щербіна ОВ. Мультимодальна візуалізація раку передміхурової залози. Нирки. 2020;9(1):68–79.
82. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Feb;79(2):243–262.
83. Wu H, Xu T, Wang X, Yu YB, Fan ZY, Li DX, et al. Diagnostic Performance of 68 Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*. 2020 Apr;38(2):208–219.
84. Plouznikoff N, Woff E, Artigas C, Alexiou J, Flamen P. Incidental Detection of a Radiation-Induced Soft-Tissue Sarcoma on 68Ga-PSMA PET/CT in a Patient Previously Treated for Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2019 Aug;44(8):e501–e502.
85. Puchalski AL, Magill C. Imaging Gently. *Emerg Med Clin North Am*. 2018 May;36(2):349–368.
86. Сафронова ОВ, Удатова ТВ, Кметюк ЯВ, Мечев ДС, Говоруха ТМ. Оцінка дозового навантаження на органи малого таза при застосуванні сучасних методик дистанційної променевої терапії при променевому лікуванні раку передміхурової залози. *Променева діагностика, променева терапія*. 2016;(1):65–68.
87. Schumann S, Scherthan H, Frank T, Lapa C, Müller J, Seifert S, et al. DNA Damage in Blood Leukocytes of Prostate Cancer Patients Undergoing PET/CT Examinations with [ 68 Ga]Ga-PSMA I&T. *Cancers*. 2020 Feb 7;12(2):388.
88. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood



or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ*. 2013 May 21;346:f2360.

89. Sviriydenka H, Muehlematter UJ, Nagel HW, Delso G, Ferraro DA, Kudura K, et al. 68 Ga-PSMA-11 dose reduction for dedicated pelvic imaging with simultaneous PET/MR using TOF BSREM reconstructions. *Eur Radiol*. 2020 Jun;30(6):3188–3197.
90. Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, Artioli P, Cecchin D, Dal Moro F, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar;48(3):859–873. DOI: 10.1007/s00259-020-05025-0.
91. Schieda N, Lim CS, Zabihollahy F, Abreu-Gomez J, Krishna S, Woo S, et al. Quantitative Prostate MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Jun;53(6):1632–1645.
92. Westphalen AC, McCulloch CE, Anaokar JM, Arora S, Barashi NS, Barentsz JO, et al. Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology*. 2020 Jul;296(1):76–84.
93. Wetterauer C, Winkel DJ, Federer-Gsponer JR, Leboutte F, Horn T, Schnyder P, et al. Novices in MRI-targeted prostate biopsy benefit from structured reporting of MRI findings. *World J Urol*. 2020 Jul;38(7):1729–1734.
94. Johnson DC, Raman SS, Mirak SA, Kwan L, Bajgirani AM, Hsu W, et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*. 2019 May;75(5):712–720.
95. Goldberg H, Ahmad AE, Chandrasekar T, Klotz L, Emberton M, Haider MA, et al. Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Transrectal Ultrasound Informed Prostate Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis in Biopsy Naïve Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020 Jun;203(6):1085–1093.
96. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767–1777.

97. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. 2013 Jul;23(7):2019–2029.
98. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):16–40.
99. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*. 2019 Sep;76(3):340–351.
100. Beyer T, Schlemmer H-P, Weber M-A, Thierfelder KM. PI-RADS 2.1 - Image Interpretation: The Most Important Updates and Their Clinical Implications. *Rofo*. 2021 Jul;193(7):787–796.
101. Wadera A, Alabousi M, Pozdnyakov A, KashifAl-Ghita M, Jafri A, McInnes MD, et al. Impact of PI-RADS Category 3 lesions on the diagnostic accuracy of MRI for detecting prostate cancer and the prevalence of prostate cancer within each PI-RADS category: A systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2021 Feb 1;94(1118):20191050.
102. Barkovich EJ, Shankar PR, Westphalen AC. A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*. 2019 Apr;212(4):847–854.
103. Giambelluca D, Cannella R, Vernuccio F, Comelli A, Pavone A, Salvaggio L, et al. PI-RADS 3 Lesions: Role of Prostate MRI Texture Analysis in the Identification of Prostate Cancer. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021 Apr;50(2):175–185.
104. Kan Y, Zhang Q, Hao J, Wang W, Zhuang J, Gao J, et al. Clinico-radiological characteristic-based machine learning in reducing unnecessary prostate biopsies of PI-RADS 3 lesions with dual validation. *Eur Radiol*. 2020 Nov;30(11):6274–6284.

105. Rico L, Blas L, Vitagliano G, Contreras P, Pita HR, Ameri C. PI-RADS 3 lesions: Does the association of the lesion volume with the prostate-specific antigen density matter in the diagnosis of clinically significant prostate cancer?. *Urol Oncol*. 2021 Jul;39(7):431.e9-431.e13.
106. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int*. 2017 Feb 1;119(2):225–233.
107. Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, Kesch C, Schlemmer H-P, Wieczorek K, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):575–582.
108. Hansen NL, Barrett T, Koo B, Doble A, Gnanapragasam V, Warren A, et al. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7-10 prostate cancer in a repeat biopsy setting. *BJU Int*. 2017 May;119(5):724–730.
109. Hansen NL, Barrett T, Kesch C, Pepdjonovic L, Bonekamp D, O’Sullivan R, et al. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer. *BJU Int*. 2018 Jul;122(1):40–49.
110. Oishi M, Shin T, Ohe C, Nassiri N, Palmer SL, Aron M, et al. Which Patients with Negative Magnetic Resonance Imaging Can Safely Avoid Biopsy for Prostate Cancer?. *J Urol*. 2019 Feb;201(2):268–276.
111. Boesen L, Nørgaard N, Løgager V, Balslev I, Bisbjerg R, Thestrup K-C, et al. Prebiopsy Biparametric Magnetic Resonance Imaging Combined with Prostate-specific Antigen Density in Detecting and Ruling out Gleason 7-10 Prostate Cancer in Biopsy-naïve Men. *Eur Urol Oncol*. 2019 May;2(3):311–319.
112. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Allory Y, Vacherot F, et al. Risk of repeat biopsy and prostate cancer detection after an initial extended negative

- biopsy: longitudinal follow-up from a prospective trial. *BJU Int.* 2013 May;111(6):988–996.
113. Huang C, Song G, Wang H, Ji G, Li J, Chen Y, et al. MultiParametric Magnetic Resonance Imaging-Based Nomogram for Predicting Prostate Cancer and Clinically Significant Prostate Cancer in Men Undergoing Repeat Prostate Biopsy. *Bio Med Res Int.* 2018;2018:6368309.
114. Tammisetti VS. MR safety considerations for patients undergoing prostate MRI. *Abdom Radiol (NY).* 2020 Dec;45(12):4097–4108.
115. Purysko AS, Rosenkrantz AB, Turkbey IB, Macura KJ. RadioGraphics Update: PI-RADS Version 2.1-A Pictorial Update. *Radiographics.* 2020;40(7):E33-E37.
116. Sánchez-Oro R, Nuez JT, Martínez-Sanz G, Ortega QG, Bleila M. Prostate MRI: practical guidelines for interpreting and reporting according to PI-RADS version 2.1. *Radiologia.* 2020 Dec;62(6):437–451.
117. Ullrich T, Schimmöller L. Perspective: a critical assessment of PI-RADS 2.1. *Abdom Radiol N Y.* 2020 Dec;45(12):3961–3968.
118. Sun C, Wang S, Chatterjee A, Medved M, Eggener S, Karczmar GS, et al. T2\*-weighted MRI as a non-contrast-enhanced method for assessment of focal laser ablation zone extent in prostate cancer thermotherapy. *Eur Radiol.* 2021 Jan;31(1):325–332.
119. Sunoqrot MRS, Selnaes KM, Sandsmark E, Nketiah GA, Zavala-Romero O, Stoyanova R, et al. A Quality Control System for Automated Prostate Segmentation on T2-Weighted MRI. *Diagnostics (Basel).* 2020 Sep 18;10(9):714.
120. Lee CH, Taupitz M, Asbach P, Lenk J, Haas M. Clinical utility of combined T2-weighted imaging and T2-mapping in the detection of prostate cancer: a multi-observer study. *QuantImaging Med Surg.* 2020 Sep;10(9):1811–1822.
121. Zhang Z, Wu HH, Priester A, Magyar C, Mirak SA, Shakeri S, et al. Prostate Microstructure in Prostate Cancer Using 3-T MRI with Diffusion-Relaxation

- Correlation Spectrum Imaging: Validation with Whole-Mount Digital Histopathology. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):348–355.
122. Kaye EA, Aherne EA, Duzgol C, Häggström I, Kobler E, Mazaheri Y, et al. Accelerating Prostate Diffusion-weighted MRI Using a Guided Denoising Convolutional Neural Network: Retrospective Feasibility Study. *Radiol Artif Intell*. 2020 Aug 26;2(5):e200007.
123. Chatterjee A, Harmath C, Oto A. New prostate MRI techniques and sequences. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Dec;45(12):4052–4062.
124. Wichtmann BD, Zöllner FG, Attenberger UI, Schönberg SO. Multiparametric MRI in the Diagnosis of Prostate Cancer: Physical Foundations, Limitations, and Prospective Advances of Diffusion-Weighted MRI. *Rofo*. 2021 Apr;193(4):399–409.
125. Woźnicki P, Westhoff N, Huber T, Riffel P, Froelich MF, Gresser E, et al. Multiparametric MRI for Prostate Cancer Characterization: Combined Use of Radiomics Model with PI-RADS and Clinical Parameters. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 2;12(7):1767.
126. Sanguineti G, Bertini L, Faiella A, Ferriero MC, Marzi S, Farneti A, et al. Response on DCE-MRI predicts outcome of salvage radiotherapy for local recurrence after radical prostatectomy. *Tumori*. 2021 Feb;107(1):55–63. DOI: 10.1177/0300891620908950.
127. Breit HC, Block TK, Winkel DJ, Gehweiler JE, Glessgen CG, Seifert H, et al. Revisiting DCE-MRI: Classification of Prostate Tissue Using Descriptive Signal Enhancement Features Derived From DCE-MRI Acquisition With High Spatiotemporal Resolution. *Invest Radiol*. 2021 Sep 1;56(9):553–562.
128. Lu Y, Ge S, Liu Y, Bai G. WITHDRAWN: The Changes of ADC Value, DCE-MRI Parameters and Their Influence on Neuropsychology in Prostate Cancer Patients after Endocrine Therapy Based on Magnetic Resonance Imaging. *Neurosci Lett*. 2020 Jun 29;135221.

129. Onwuharine EN, Clark AJ. Comparison of double inversion recovery magnetic resonance imaging (DIR-MRI) and dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in detection of prostate cancer: A pilot study. *Radiography (Lond)*. 2020 Aug;26(3):234-239.
130. Bao J, Zhi R, Hou Y, Zhang J, Wu C-J, Wang X-M, et al. Optimized MRI Assessment for Clinically Significant Prostate Cancer: A STARD-Compliant Two-Center Study. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Apr;53(4):1210–1219.
131. Rudnick MR, Wahba IM, Leonberg-Yoo AK, Miskulin D, Litt HI. Risks and Options With Gadolinium-Based Contrast Agents in Patients With CKD: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2021 Apr;77(4):517–528.
132. Shamam YM, DeJesus O. Nephrogenic Systemic Fibrosis. In: StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jun 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567754/>
133. Lersy F, Boulouis G, Clément O, Desal H, Anxionnat R, Berge J, et al. Consensus Guidelines of the French Society of Neuroradiology (SFNR) on the use of Gadolinium-Based Contrast agents (GBCAs) and related MRI protocols in Neuroradiology. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2020 Nov;47(6):441–449.
134. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, Wang CL, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*. 2021 Jan;298(1):28–35.
135. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2020 Feb 1;180(2):223–230.
136. Schieda N, Blauchman JI, Costa AF, Glikstein R, Hurrell C, James M, et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: Comprehensive Review and

- Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can Assoc Radiol J*. 2018 May;69(2):136–150.
137. Lim RP, Hecht EM, Desmond PM. Noncontrast Magnetic Resonance Angiography in the Era of Nephrogenic Systemic Fibrosis and Gadolinium Deposition. *J Comput Assist Tomogr*. 2021 Feb 1;45(1):37–51.
  138. Mahmood U, Healy HG, Kark A, Cameron A, Wang Z, Abeysekera R, et al. Spectrum (characteristics) of patients with chronic kidney disease (CKD) with increasing age in a major metropolitan renal service. *BMC Nephrol*. 2017 Dec 28;18(1):372.
  139. Franco FB, Fennessy FM. Arguments against using an abbreviated or biparametric prostate MRI protocol. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Dec;45(12):3982–3989.
  140. Tamada T, Kido A, Yamamoto A, Takeuchi M, Miyaji Y, Moriya T, et al. Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With PI-RADS Version 2.1. *J Magn Reson Imaging*. 2021 Jan;53(1):283–291.
  141. Palumbo P, Manetta R, Izzo A, Bruno F, Arrigoni F, DeFilippo M, et al. Biparametric (bp) and multiparametric (mp) magnetic resonance imaging (MRI) approach to prostate cancer disease: a narrative review of current debate on dynamic contrast enhancement. *Gland Surg*. 2020 Dec;9(6):2235–2247.
  142. Scialpi M, Martorana E, Scialpi P, D'Andrea A, Torre R, DiBlasi A, et al. Round table: arguments in supporting abbreviated or biparametric MRI of the prostate protocol. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Dec;45(12):3974–3981.
  143. Christophe C, Montagne S, Bourrelier S, Roupret M, Barret E, Rozet F, et al. Prostate cancer local staging using biparametric MRI: assessment and comparison with multiparametric MRI. *Eur J Radiol*. 2020 Nov;132:109350.
  144. Choi MH, Lee YJ, Jung SE. Tracking Changes in Clinical Practice Patterns Following Prebiopsy Biparametric Prostate MRI. *Acad Radiol*. 2020 Sep;27(9):1255–1260.

145. Scialpi M, Di Blasi A, Scialpi P, Martorana E. In defense to arguments against using an abbreviated or biparametric prostate MRI protocol. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Dec;45(12):4271–4272.
146. Зіменковський АБ, Заяць ММ, Криштопа МВ. Фармакоекономічні особливості застосування аналогів лютеїнізуючого гормону – рилізінг-гормону при раку передміхурової залози. *Клиническая онкология*. 2016;21(1):54–57.
147. Bosaily AE-S, Frangou E, Ahmed HU, Emberton M, Punwani S, Kaplan R, et al. Additional Value of Dynamic Contrast-enhanced Sequences in Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging: Data from the PROMIS Study. *Eur Urol* [Internet]. 2020 Apr 18 [cited 2020 Apr 21]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283820301433>
148. Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, Thoeny HC, Tempany CM, Shtern F, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use. *Eur Urol*. 2016 Jan;69(1):41–49.
149. Ong XRS, Bagguley D, Yaxley JW, Azad AA, Murphy DG, Lawrentschuk N. Understanding the diagnosis of prostate cancer. *Med J Aust*. 2020 Nov;213(9):424–429.
150. Xiong H, He X, Guo D. Value of MRI texture analysis for predicting high-grade prostate cancer. *Clin Imaging*. 2021 Apr;72:168–174.
151. Gugliandolo SG, Pepa M, Isaksson LJ, Marvaso G, Raimondi S, Botta F, et al. MRI-based radiomics signature for localized prostate cancer: a new clinical tool for cancer aggressiveness prediction? Sub-study of prospective phase II trial on ultra-hypofractionated radiotherapy (AIRC IG-13218). *Eur Radiol*. 2021 Feb;31(2):716–728.
152. French WW, Wallen EM. Advances in the diagnostic options for prostate cancer. *Postgrad Med*. 2020 Dec;132(suppl 4):52–62.
153. Mirak SA, Bajgiran AM, Sung K, Asvadi NH, Markovic D, Felker ER, et al. Dynamic contrast-enhanced (DCE) MR imaging: the role of qualitative and



- quantitative parameters for evaluating prostate tumors stratified by Gleason score and PI-RADS v2. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Jul;45(7):2225–2234.
154. Zhang Z, Xu H, Xue Y, Li J, Ye Q. Risk Stratification of Prostate Cancer Using the Combination of Histogram Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Across Tumor Diffusion Volume and Clinical Information: A Pilot Study. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Feb;49(2):556–564.
155. He X, Xiong H, Zhang H, Liu X, Zhou J, Guo D. Value of MRI texture analysis for predicting new Gleason grade group. *Br J Radiol*. 2021 May 1;94(1121):20210005.
156. Xie J, Li B, Min X, Zhang P, Fan C, Li Q, et al. Prediction of Pathological Upgrading at Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Eligible for Active Surveillance: A Texture Features and Machine Learning-Based Analysis of Apparent Diffusion Coefficient Maps. *Front Oncol*. 2021;10:604266.
157. Gong L, Xu M, Fang M, Zou J, Yang S, Yu X, et al. Noninvasive Prediction of High-Grade Prostate Cancer via Biparametric MRI Radiomics. *J Magn Reson Imaging*. 2020 Oct;52(4):1102–1109.
158. Gong M-L, Li L, Li K, Li S-J, Wen M. [Relationship of ADC histogram parameters with pathological grade and lymph node metastasis of prostate cancer]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2020 Nov;26(10):881–887.
159. Khwaja MA, Nawaz G, Muhammad S, Jamil MI, Faisal M, Akhter S. The Effect of Two Weeks Preoperative Finasteride Therapy in Reducing Prostate Vascularity. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016 Mar;26(3):213–215.
160. Bansal A, Arora A. Transurethral Resection of Prostate and Bleeding: A Prospective, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial to See the Efficacy of Short-Term Use of Finasteride and Dutasteride on Operative Blood Loss and Prostatic Microvessel Density. *J Endourol*. 2017 Sep;31(9):910–917.
161. Starobinets O, Kurhanewicz J, Noworolski SM. Improved multiparametric MRI discrimination between low-risk prostate cancer and benign tissues in a small cohort

- of 5 $\alpha$ -reductase inhibitor treated individuals as compared with an untreated cohort. *NMR Biomed.* 2017 May;30(5):10.1002/nbm.3696.
162. Kim JK, Lee HJ, Hwang SI, Choe G, Kim HJ, Hong SK. The effect of 5 alpha-reductase inhibitor therapy on prostate cancer detection in the era of multi-parametric magnetic resonance imaging. *Sci Rep.* 2019 Nov 28;9(1):17862.
163. Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, Rietbergen J, Osanto S, Pelger RCM, et al. Cribriform architecture in radical prostatectomies predicts oncological outcome in Gleason score 8 prostate cancer patients. *Mod Pathol.* 2021 Jan;34(1):184–193. DOI: 10.1038/s41379-020-0625-x.
164. Крутенко ОВ. Патогістологічні та імуногістохімічні особливості раку передміхурової залози. *Світ медицини та біології.* 2016;(4):113–115.
165. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Рудаков ВО. Патоморфологічні фактори прогнозу рецидиву місцево-поширеного раку передміхурової залози після радикальної простатектомії. *Клінічна хірургія.* 2017;(12):33–36.
166. Downes MR, Gibson E, Sykes J, Haider M, van der Kwast TH, Ward A. Determination of the Association Between T2-weighted MRI and Gleason Sub-pattern: A Proof of Principle Study. *Acad Radiol.* 2016 Nov;23(11):1412–1421.
167. Truong M, Hollenberg G, Weinberg E, Messing EM, Miyamoto H, Frye TP. Impact of Gleason Subtype on Prostate Cancer Detection Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Final Histopathology. *J Urol.* 2017 Aug;198(2):316–321.
168. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Monte M D, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next?. *Eur Urol.* 2018;74(1):48–54.
169. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), екстреної третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак

передміхурової залози» : Затверджено Наказом МОЗ України 02.04.2014 № 235. Київ; 2014. 55 с.

170. Bertero L, Massa F, Metovic J, Zanetti R, Castellano I, Ricardi U, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why?. *Virchows Arch.* 2018 Apr;472(4):519–531.
171. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016 Mar;69(3):428–435.
172. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology.* 2019 Jan;74(1):135–145.
173. Cataldo R, Arancibia M, Stojanova J, Papuzinski C. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: Observational studies with cross-sectional and ecological designs. *Medwave.* 2019 Sep 25;19(8):e7698.
174. Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth.* 2019 Dec;22(4):407–411.
175. Hazra A, Gogtay N. Biostatistics Series Module 6: Correlation and Linear Regression. *Indian J Dermatol.* 2016;61(6):593–601.
176. Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications. *BMC Med Res Methodol.* 2017 Apr 7;17(1):53.
177. Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2018 Mar;102(2):199–214.
178. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):917–928.

## Додаток А.1

### Оцінка за системою PI-RADS периферичної та перехідної зон простати на основі T2-33 МРТ

Бал	Периферична зона
1	Рівномірна інтенсивність гіперінтенсивного сигналу (норма)
2	Лінійна або клиноподібна гіпоінтенсивність або дифузна м'яка гіпоінтенсивність, як правило, нечітка межа
3	Неоднорідна інтенсивність сигналу або необмежена, округла, помірна гіпоінтенсивність. Включає інші варіанти, які не відповідають вимогам 2, 4 або 5
4	Обмежений, однорідний помірний гіпоінтенсивний фокус/маса, обмежена простатою, що має найбільший розмір <1,5 см
5	Так само, як 4, але $\geq 1,5$ см у найбільшому вимірі або переконливе екстрапростатичне поширення / інвазивна поведінка
Бал	Перехідна зона
1	Нормальна перехідна зона (рідкісно) або круглий, повністю інкапсульований вузлик ("типовий вузлик")
2	В основному інкапсульовані вузлики АБО однорідний обмежений вузлик без інкапсуляції ("атиповий вузлик") АБО однорідна м'яка гіпоінтенсивна область між вузликами
3	Неоднорідна інтенсивність сигналу із затемненими полями, включає інші варіанти, які не відповідають 2, 4 або 5
4	Лінзоподібні або з нечіткими контурами, однорідні, помірно гіпоінтенсивні зони в найбільшому розмірі <1,5 см
5	Те саме, що 4, але у розмірі більше $\geq 1,5$ см

## Додаток А.2

### Оцінка за системою PI-RADS периферичної та перехідної зон простати на основі ДЗЗ МРТ

Бал	Будь-яка зона
1	Немає відхилень (тобто норма) на ВКД-картах і ДЗЗ високого б-значення
2	Лінійна/клиноподібна гіпоінтенсивність на ВКД-картах та/або лінійна/клиноподібна гіперінтенсивність для ДЗЗ високих б-значень
3	Фокальна (дискретна та відмінна від фонові) гіпоінтенсивність на ВКД-картах та/бо фокальна гіперінтенсивність на ДЗЗ високого б-значення; ділянка може бути помітно гіпоінтенсивною на ВКД-картах або помітно гіперінтенсивною на ДЗЗ із високим значенням б, але не обидва варіанти.
4	Фокальна помітна гіпоінтенсивність на картах ВКД і помітна гіперінтенсивність на ДЗЗ при високих значеннях б-величини; <1,5 см у найбільшому вимірі
5	Так само, як 4, але найбільше $\geq 1,5$ см

### Додаток А.3

#### Оцінка за системою PI-RADS периферичної та перехідної зон простати на основі зображень МРТ динамічного контрастного посилення

Бал	Будь-яка зона
(-)	Відсутність раннього або одночасне контрастне посилення; або дифузне мультифокальне посилення, НЕ відповідне вогнищу ураження на T2-33 та/або ДЗЗ, або фокальне посилення, що відповідає ураженню, що демонструє особливості ДГПЗ на T2-33 (включаючи особливості екструдованого вузла ДГПЗ в периферичній зоні)
(+)	фокальне, і більш раннє або одночасне з посиленням сусідніх нормальних тканин передміхурової залози, і відповідає підозрілим ділянками на T2-33 та/або ДЗЗ

### Додаток А.4

#### Загальна оцінка за системою PI-RADS периферичної зони простати

Оцінка за PI-RADS для окремої послідовності МРТ			Загальний бал PI-RADS
ДЗЗ	T2-33	ДКП	
1	1-5	Будь-яке	<b>1</b>
2	1-5	Будь-яке	<b>2</b>
3	1-5	-	<b>3</b>
		+	<b>4</b>
4	1-5	Будь-яке	<b>4</b>
5	1-5	Будь-яке	<b>5</b>

Умовні позначення: ДЗЗ – дифузійно-зважені зображення; T2-33 – T2-зважені зображення; ДКП – динамічне контрастне посилення

## Додаток А.5

## Загальна оцінка за системою PI-RADS перехідної зони простати

Оцінка за PI-RADS для окремої послідовності МРТ			Загальний бал PI-RADS
T2-ЗЗ	ДЗЗ	ДКП	
1	1-5	Будь-яке	1
2	$\leq 3$	Будь-яке	2
	$\geq 4$	Будь-яке	3
3	$\leq 4$	Будь-яке	3
	5	Будь-яке	4
4	1-5	Будь-яке	4
5	1-5	Будь-яке	5

Умовні позначення: T2-ЗЗ – T2-зважені зображення; ДЗЗ – дифузійно-зважені зображення; ДКП – динамічне контрастне посилення

## Додаток Б

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

- **Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**
  1. Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, **Кобільник ЮС**, Дутка ІЮ, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, та ін. Роль вимірюваного коефіцієнта дифузії біпараметричної МРТ як променевого маркера раку передміхурової залози. В: Базика ДА, редактор. Збірник наукових праць Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. Київ: ДІА; 2021. Вип 26. с. 541–53. DOI: 10.33145/2304-8336-2021-26-541-553 (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).
  2. Борис ЮБ, Воробець МЗ, **Кобільник ЮС**, Вітковський ВФ, Воробець ДЗ. Рак передміхурової залози: прогностичні фактори радикальної простатектомії. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;(1/1):22–26. (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).
  3. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Воробець ДЗ, Личковський ОЕ, та ін. Оцінка ефективності мультипараметричної МРТ у прогнозуванні ступеню диференціації раку передміхурової залози згідно шкали Gleason. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2019;(1/1):27–30. (*Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку*).
  4. Мицик ЮО, **Кобільник ЮС**, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Воробець ДЗ, та ін. Застосування мультипараметричної магнітно-резонансної томографії в діагностиці клінічно значущого раку передміхурової залози. Клінічна хірургія. 2019;86(3):41–45. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.03.41 (*Особистий внесок – провів*



статистичну обробку, аналіз і верифікацію даних результатів діагностики та лікування).

5. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Воробець ДЗ, Мацькевич ВМ. Динаміка показників захворюваності та смертності на рак простати в Україні: сучасний стан проблеми. Праці Наукового товариства імені Шевченка. Медичні науки. 2020;62(2):80–86. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2020.02.06> (Scopus). *(Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел та організації дослідження, написанні статті, формулюванні заключень).*

6. **Kobilnyk YS**, Mytsyk YO, Borzhiyevs'kyu ATs, Stroy OO, Dutka IY, Komnatska IM, et al. Efficiency of the biparametric MRI indetection of prostatecancer: preliminary experience. European Journal of Medical Technologies. 2020;26(1):39–44. *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічний матеріал, провів статистичну обробку та оцінку результатів, підготував статтю до друку).*

7. **Кобильныйк ЮС**, Мицик ЮО, Боржиевский АЦ, Дутка ИЮ, Строй ОО, Дац ИВ, и др. Применение мультипараметрической МРТ в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. Евразийский онкологический журнал. 2020;8(3):239–247. *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічні дані, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

8. **Kobilnyk Y**, Mytsyk Y, Dutka I, Pasichnyk S, Borzhyevskyu O, Dats I, et al. The effect of 5-a-reductase inhibitor on apparent diffusion coefficient of MRI in the differential diagnosis of prostate cancer. World Journal of Medical Innovations. 2021;1(1):33–37. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5831468> *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічні дані, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

9. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО. Гістологічні фактори асоційовані із низькою виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ. Вісник морської медицини. 2022;(1):92–101. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414048>

*(Особистий внесок – самостійно зібрав літературні та клінічні дані, провів аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

10. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО. Значення променевих маркерів МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів у хворих на рак передміхурової залози. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022;(1):24–35 DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6425864> *(Особистий внесок – самостійно зібрав літературні та клінічні дані, провів аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

11. Mytsyk YO, Pasichnyk SM, **Kobilnyk YS**, Borzhiievskiyi OA, Lychkovskyy OE, Kowal P, et al. Significance of ADC measurements as radiological MRI marker in detection of metastatic lymph node involvement in patients with prostate cancer. Exp Oncol. 2022 Aug;44(2):142–7. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17810 *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічні дані, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

12. Mytsyk YO, Pasichnyk SM, **Kobilnyk YS**, Borzhiievskiyi OA, Lychkovskyy OE, Kowal P, et al. Significance of ADC measurements as radiological MRI marker in detection of metastatic lymph node involvement in patients with prostate cancer. Exp Oncol. 2022 Aug;44(2):142–7. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-2.17810 *(Особистий внесок – самостійно зібрав клінічні дані, провів статистичну обробку та аналіз результатів, підготував матеріал до друку).*

• **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. **Kobilnyk YS**, Mytsyk YO, Borys YB, Dutka IY, Dmytriv VY, Zahorujko RR. Application of the multiparametric MRI in detection of clinically significant PC and differentiation of the Gleason score of the tumor. In: Materials of the 49 Congress of Polish Society of Urology Katowice; 2019. p. 90. *(Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, організації дослідження, зборі клінічного матеріалу, оформленні патенту).*

2. **Kobilnyk YS**, Mytsyk YO, Stroy OO, Dats IV, Artyschchuk MF, Artyschchuk VM, et al. Estimation of the efficiency of the multiparametric MRI in prognostication of the gleason score of the prostate cancer. В: Матеріали XVII З'їзду Всеукраїнського лікарського товариства. Полтава; 2019. с. 121. *(Особистий внесок – приймав участь в зборі клінічного і лабораторного матеріалу, верифікації даних, підготовці матеріалів до друку).*
3. **Кобільник ЮС**, Борис ЮБ, Мицик ЮО, Дутка ЮО, Комнацька ІМ, Дац ІВ, та ін. Застосування вимірюваного коефіцієнту дифузії МРТ для передбачення ступеню неоплазії раку передміхурової залози. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Оптимізація методів променевої діагностики онкологічної патології черевної порожнини, нові системні підходи із застосуванням БШКТ, МРТ, ДВЗ ПЕТ/КТ. Одеса; 2019. с. 5–6. *(Особистий внесок – брав участь в аналізі літературних джерел, формулюванні висновків, публікації матеріалів).*
4. **Kobilnyk YS**, Mytsyk YO, Borzhievsky ATs, Vorobets DZ, Stroy OO, Lesniak OM, et al. Dynamics of prostate cancer rate and mortality in Ukraine: current state of the problem. В: Матеріали XVIII Міжнародного наукового Конгресу Світової федерації українських лікарських товариств. Львів;Київ;Чікаго; 2020. с. 74. *(Особистий внесок – брав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, статаналізі, підготовці матеріалів до друку).*
5. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Строй ОО, Воробець ДЗ, Дмитрів ВЯ, та ін. Зв'язок частоти виникнення нетримання сечі у хворих на рак простати після радикальної простатектомії, із довжиною резектованої мембранозної частини уретри за даними МРТ. В: Матеріали науково-практичної конференції Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення. Харків; 2020. с. 47. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

6. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО. Аналіз динаміки показників захворюваності та смертності на рак простати в Україні. В: Матеріали науково-практичної конференції Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення. Харків; 2020. с. 48. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

7. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Дац ІВ, Строй ОО, та ін. Вивчення взаємозв'язку щільності простат-специфічного антигену із оцінкою за системою PI-RADS при діагностиці раку передміхурової залози. В: Матеріали науково-практичної конференції Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології. Дніпро; 2020. с. 287–8. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

8. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Шеремета РЗ, Воробець ДЗ, та ін. Ефективність біпараметричної МРТ у діагностиці раку передміхурової залози. В: Матеріали Конгресу асоціації урологів України. Київ; 2020. С. 49. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

9. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Строй ОО, Дмитрієнко ВВ, та ін. Порівняльний аналіз діагностичної ефективності мультипараметричної та біпараметричної МРТ у диференціації раку простати різного ступеню за Gleason. В: Матеріали науково-практичної конференції Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення. Харків; 2020. с. 210. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

10. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Дутка ІО, Строй ОО, Комнацька ІМ, Дац ІВ, та ін. Аналіз корелятивних зав'язків між даними мультипараметричної МРТ та рідинними онкомаркерами у хворих на рак передміхурової залози. В: Матеріали 8-го національного конгресу з міжнародною участю Радіологія в Україні-2020 (онлайн). 2020. с. 112. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

11. **Kobilnyk Y**, Mytsyk Y, Borzhiyevs'kyu A, Stroy O, Dutka I, Vorobets D, et al. Efficiency of biparametric MRI indetection of clinically meaningful prostate cancer – our clinical experience. In: Materials of the 51 Congress of Polish Urological Association. Warsaw; 2021 p. 63–4. *(Особистий внесок – приймав участь в організації дослідження, верифікації даних діагностики та лікування, у підготовці матеріалів до друку).*

12. **Кобільник ЮС**, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА, та ін. Вивчення впливу інгібітора 5-а-резуктази на показники вимірюваного коефіцієнта дифузії МРТ при диференційній діагностиці раку передміхурової залози. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних фахівців Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології. Дніпро; 2021. с. 227. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

13. **Кобільник ЮС**, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шуляк ОВ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА., та ін. Гістологічні фактори асоційовані із виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних фахівців Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології. Дніпро; 2021. с. 228.

*(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

14. **Кобільник ЮС**, Боржієвський АЦ, Мицик ЮО, Шеремета РЗ, Дац ІВ, Боржієвський ОА, та ін. Ефективність дифузійно-зважених зображень МРТ у виявленні метастатично уражених лімфовузлів при раку передміхурової залози. В: Матеріали науково-практичної конференції Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення. Харків; 2021. с. 62–3. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

15. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Воробець ДЗ, Боржієвський ОА,, Макагонов Ю. Порівняння ефективності щільності ПСА перехідної зони та цілої залози для визначення ризику чоловіків із підозрою на рак передміхурової залози. В: Матеріали науково-практичної конференції Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення. Харків; 2021. с. 63–4. *(Особистий внесок – особисто провів аналіз літератури, самостійно зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку та виконав презентацію роботи).*

• **Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Борис ЮБ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ, Дмитрів ВЯ, та ін., винахідники; Університет, патентовласник. Спосіб діагностики раку простати та визначення ступеня його диференціації за допомогою мультипараметричної магнітно-резонансної томографії. Патент на корисну модель України, № 136720. 2019 Серп 27. *(Особистий внесок – виконав аналіз літератури, статистичну обробку і описання результатів).*

2. **Кобільник ЮС**, Мицик ЮО, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Наконечний ЙА,, Комнацька ІМ. Діагностика раку простати та визначення ступеню його диференціації за допомогою мультипараметричної магніто-резонансної томографії. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Урологія та нефрологія». 2021;5. *(Особистий внесок – проаналізував літературу, зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку).*

3. Мицик ЮО, **Кобільник ЮС**, Наконечний ЙА, Боржієвський АЦ, Дутка ІЮ, Комнацька ІМ. Діагностика раку простати та визначення ступеня його диференціації за допомогою мультипараметричної магнітно-резонансної томографії. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, випуск 8, Київ-2022 р., с. 190, реєстр. № 160/8/22 *(Особистий внесок –зібрав клінічний матеріал, провів оцінку результатів, підготував матеріал до друку).*

## Додаток В

### Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня:

1. 49 Congress of Polish Society of Urology. - 12-15.06.2019, Katowice, Poland. – постерна доповідь, публікація тез.
2. XVII З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства, Полтава, 14-16.11.2019 р., – усна доповідь, публікація тез.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Оптимізація методів променевої діагностики онкологічної патології черевної порожнини, нові системні підходи із застосуванням БШКТ, МРТ, ДВЗ ПЕТ/КТ», 26–27 вересня 2019, Одеса, Україна – усна доповідь, публікація тез.
4. Конгрес асоціації урологів України, 10-12.09.2020 р., м. Київ. – усна доповідь, публікація тез.
5. Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології», м. Дніпро, 22-23 жовтня 2020 р. – публікація тез.
6. 8-й національний Конгрес з міжнародною участю «Радіологія в Україні-2020», 01-03.07.2020 р., онлайн – усна доповідь, публікація тез.
7. Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», м. Харків, 1-2 жовтня 2020 р. – усна доповідь, публікація тез.
8. XVIII Міжнародний науковий Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств, Львів-Київ-Чикаго, 1-3.10.2020 р. – усна доповідь, публікація тез.
9. Науково-практична конференція «Урологія, андрологія, нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення», 9-10 вересня 2021 р, м. Харків – усна доповідь, публікація тез.



10. 51 Congress of Polish Urological Association. 21-23.10.2021. - Warsaw, Poland –  
постерна доповідь, публікація тез.

11. Всеукраїнська науково-практична конференція за участю міжнародних фахівців  
«Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології»,  
м. Дніпро, 14-15.10.2021 р. – усна доповідь, публікація тез.

## Додаток Г

## Впровадження результатів дослідження



(11) **136720**(19) **UA**(51) МПК  
**A61B 8/08 (2006.01)**  
**A61B 8/13 (2006.01)**(21) Номер заявки: **u 2019 03142**(22) Дата подання заявки: **29.03.2019**(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **27.08.2019**(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **27.08.2019, Бюл. № 16**(72) Винахідники:  
**Кобільник Юрій Степанович, UA,**  
**Мицик Юліан Олегович, UA,**  
**Борис Юрій Богданович, UA,**  
**Дутка Ігор Юрійович, UA,**  
**Комнацька Ірина Мирославівна, UA,**  
**Дмитрів Володимир Ярославович, UA,**  
**Мацькевич Вікторія Миколаївна, UA**(73) Власник:  
**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО,**  
вул. Пекарська, 69, м. Львів,  
79010, UA

(54) Назва корисної моделі:

**СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПРОСТАТИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ЙОГО ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОЇ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ**

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики раку простати, що включає проведення клінічного інструментального дослідження та визначення кількісного параметра уражених та здорових тканин простати, який **відрізняється** тим, що виконують мультипараметричну магнітно-резонансну томографію таза, за отриманими T2-зваженими зображеннями, дифузійно-зваженими зображеннями та зображеннями динамічного контрастування встановлюють вимірюваний коефіцієнт дифузії і визначають за ним тип пухлини та ступінь диференціації за класифікацією Gleason.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

## *ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ*

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Підстава: рецензія експерта МОЗ України  
та рекомендація Вченої ради

Напрямок впровадження  
Урологія та нефрологія

**ДІАГНОСТИКА РАКУ ПРОСТАТИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ЙОГО  
ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОЇ  
МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ**

АВТОРИ:

Дутка Ігор Юрійович  
Комнацька Ірина Мирославівна  
Кобільник Юрій Степанович  
Мицик Юліан Олегович  
Боржієвський Андрій Цезаревич  
Наконечний Йосиф Андрійович

Львів-2021

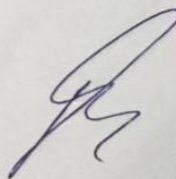
«Затверджую»  
 Генеральний директор  
 КНП ЛОР Львівська обласна клінічна лікарня  
 Гичко М.М.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: використання ПР МРТ та Бі МРТ при діагностиці пацієнтів на рак простати.
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул Пекарська 69, м. Львів.
3. Автори: Мицик Ю.О., Кобільник Ю.С.
4. Джерело інформації: результати диференційної роботи «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози».
5. Впровадженого в урологічному відділенні: КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня».
6. Строки впровадження з 11.09.2020 р.
7. Тривалість впровадження: 1 рік.
8. Загальна кількість випадків: 30 випадків.
9. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації покращення діагностики пацієнтів з раком простати за даними розробників 86%, 84% - за даними установи, що впровадила.
10. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

Завідувач відділенням урології



Шеремета Р.З.

«Затверджую»

Генеральний директор  
 КНП "5-а міська клінічна лікарня м. Львова"  
 Миськів А.В.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: використання ПР МРТ та Бі МРТ при діагностиці пацієнтів на рак простати.
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул Пекарська 69, м. Львів.
3. Автори: Мицик Ю.О., Кобільник Ю.С.
4. Джерело інформації: результати диференційної роботи «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози».
5. Впровадженого в урологічному відділенні: КНП "5-а міська клінічна лікарня м. Львова"
6. Строки впровадження з 28.10.2020 р.
7. Тривалість впровадження: 1 рік.
8. Загальна кількість випадків: 22 випадки.
9. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації покращення діагностики пацієнтів з раком простати за даними розробників 86%, 81% - за даними установи, що впровадила.
10. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

Зав. відділенням урології  
 КНП "5 МКЛ"  
 СВИСТУЛА

Завідувач відділенням урології Талій Миколайович Свистула В. М.

«Затверджую»  
 Генеральний директор  
 Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги  
 Олег Самчук



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: використання ПР МРТ та БІ МРТ при діагностиці пацієнтів на рак простати.
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул Пекарська 69, м. Львів.
3. Автори: Мицик Ю.О., Кобільник Ю.С.
4. Джерело інформації: результати диференційної роботи «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози».
5. Впровадженого в урологічному відділенні: Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.
6. Строки впровадження з 10.10.2020 р.
7. Тривалість впровадження: 1 рік.
8. Загальна кількість випадків: 26 випадків.
9. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації покращення діагностики пацієнтів з раком простати за даними розробників 86%, 83% - за даними установи, що впровадила.
10. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

Завідувач відділенням урології



Дмитрів В.Я.



«Затверджую»  
Ректор Львівського національного  
медичного університету  
ім. Данила Галицького,  
акад. НАМН України,  
Б.С. Зіменковський

« 12 » 09 2021 р.

### Акт впровадження

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,  
Кобільника Юрія Степановича на тему:

«Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній  
діагностиці раку передміхурової залози»

На кафедрі урології ЛНМУ ім. Данила Галицького впродовж 2020-2021 р. впроваджено в навчальний процес результати дисертаційної роботи на тему: «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози». На практичних заняттях і в матеріалах лекцій висвітлювались наступні питання:

1. Удосконалення диференціальної діагностики з застосування МРТ у хворих з раком простати, основу якого складає використання скороченого протоколу сканування без послідовності ДКП зображень – біпараметричної МРТ простати.
2. Підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози за допомогою розробленого алгоритму із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА.
3. Оцінка появи МР-ознак біологічно агресивного захворювання в процесі активного спостереження за хворими на РПЗ може включати оцінку показника ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ, у відповідності із алгоритмом.
4. Використання алгоритму, який включає променеві маркери МРТ-зображень із встановленими граничними величинами відсікання значення ВКД та маркерів на ґрунті ПСА, спрямований на підвищення ефективності діагностики, диференціювання та лікування хворих на рак передміхурової залози.

Зав. кафедри урології

проф. Боржієвський А.Ц.





Ректор  
Львівського національного  
медичного університету  
ім. Данила Галицького,  
акад. НАМН України,  
Б.С. Зіменковський

« 09 » \_\_\_\_\_ 09 \_\_\_\_\_ 2021 р.

### Акт впровадження

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,  
Кобільника Юрія Степановича на тему:

«Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній  
діагностиці раку передміхурової залози»

На кафедрі радіології та радіаційної медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького впродовж 2020 р. впроваджено в навчальний процес результати дисертаційної роботи на тему: «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози». На практичних заняттях і в матеріалах лекцій висвітлювались наступні питання:

1. Застосування скороченого протоколу сканування без послідовності ДКП зображень – біпараметричної МРТ простати, рекомендовано в першу чергу пацієнтам із низьким ризиком клінічно значимого варіанту новоутворення (ISUP>1), із вираженою хронічною хворобою нирок (ШКФ<30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), наявним НСФ чи іншими протипоказами до застосування гадоліній-вмісних контрастних речовин..
2. При отриманні негативного (PI-RADS 1-2) чи сумнівного (PI-RADS 3) результату щодо ознак РПЗ за даними бпМРТ чи мпМРТ, та із збереженням клінічної підозри щодо наявності даного захворювання, з метою більш точної стратифікації хворих до проведення пункційної біопсії, слід враховувати показник ВКД отриманий із послідовності ДЗЗ МРТ та величини відсікання які є вказані у розробленому алгоритмі.
3. При підрахунку показника ВКД застосовувати відповідний коефіцієнт, що дозволить отримати більш точне значення ВКД для диференційної діагностики РПЗ у пацієнтів які приймають 5-ARI.
4. Використання алгоритму, який включає променеві маркери МРТ-зображень із встановленими граничними величинами відсікання значення ВКД та маркерів на ґрунті ПСА, спрямований на підвищення ефективності діагностики, диференціювання та лікування хворих на рак передміхурової залози.

Завідувач кафедри  
радіології та радіаційної медицини  
ЛНМУ ім. Данила Галицького

доц. Дац І.В.

«Затверджую»  
 Генеральний директор  
 КНП "Обласна клінічна лікарня  
 Івано-Франківської обласної ради"  
 Гришук О.І.  
 10 2021 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: використання ПР МРТ та Бі МРТ при діагностиці пацієнтів на рак простати.
2. Установа-розробник: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул Пекарська 69, м. Львів.
3. Автори: Мицик Ю.О., Кобільник Ю.С.
4. Джерело інформації: результати диференційної роботи «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози».
5. Впровадженого в урологічному відділенні: КНП "ОКЛ ІФ ОР"
6. Строки впровадження з 18.10.2020 р.
7. Тривалість впровадження: 1 рік.
8. Загальна кількість випадків: 28 випадків.
9. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації покращення діагностики пацієнтів з раком простати за даними розробників 86%, 80% - за даними установи, що впровадила.
10. Зауваження, пропозиції \_\_\_\_\_

Завідувач урологічним відділенням



Сандурський О.П.

«Затверджую»  
Ректор

Івано-Франківського  
національного медичного університету,  
професор, д.мед.н. М.М.Рожко



2021 р.

### Акт впровадження

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,  
Кобільника Юрія Степановича на тему:

«Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній  
діагностиці раку передміхурової залози»

На кафедрі урології Івано-Франківського національного медичного університету впродовж 2020-2021 р. впроваджено в навчальний процес результати дисертаційної роботи на тему: «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози». На практичних заняттях і в матеріалах лекцій висвітлювались наступні питання:

1. Удосконалення диференціальної діагностики з застосування МРТ у хворих з раком простати, основу якого складає використання скороченого протоколу сканування без послідовності ДКП зображень – біпараметричної МРТ простати.
2. Підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози за допомогою розробленого алгоритму із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА.
3. Оцінка появи МР-ознак біологічно агресивного захворювання в процесі активного спостереження за хворими на РПЗ може включати оцінку показника ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ, у відповідності із алгоритмом.
4. Використання алгоритму, який включає променеві маркери МРТ-зображень із встановленими граничними величинами відсікання значення ВКД та маркерів на ґрунті ПСА, спрямований на підвищення ефективності діагностики, диференціювання та лікування хворих на рак передміхурової залози.

Зав. кафедри урології, проф., д.мед.н.

М.В. Зеляк

«Затверджую»  
Ректор

Івано-Франківського  
національного медичного університету,  
професор, д.мед.н., М.М.Рожко

« 19 » \_\_\_\_\_ 2021 р.



### Акт впровадження

результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри урології  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,  
Кобільника Юрія Степановича на тему:  
«Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній  
діагностиці раку передміхурової залози»

На кафедрі **радіології та радіаційної медицини** Івано-Франківського національного медичного університету впродовж 2020-2021 н.р. впроваджено в навчальний процес результати дисертаційної роботи на тему: «Значення мультипараметричної та біпараметричної МРТ в диференційній діагностиці раку передміхурової залози». На практичних заняттях і в матеріалах лекцій висвітлювались наступні питання:

1. Удосконалення диференціальної діагностики з застосування МРТ у хворих з раком простати, основу якого складає використання скороченого протоколу сканування без послідовності ДКП зображень – біпараметричної МРТ простати.
2. Підвищення ефективності діагностики та лікування раку передміхурової залози за допомогою розробленого алгоритму із застосуванням променевих маркерів на основі МРТ та онкомаркерів на основі ПСА.
3. Оцінка появи МР-ознак біологічно агресивного захворювання в процесі активного спостереження за хворими на РПЗ може включати оцінку показника ВКД дифузійно-зважених зображень МРТ, у відповідності із алгоритмом.
4. Використання алгоритму, який включає променеві маркери МРТ-зображень із встановленими граничними величинами відсікання значення ВКД та маркерів на ґрунті ПСА, спрямований на підвищення ефективності діагностики, диференціювання та лікування хворих на рак передміхурової залози.

Зав. кафедри радіології  
та радіаційної медицини, проф., д.мед.н.

В. М. Рижик



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**  
Державна організація «Центр тестування професійної компетентності  
фахівців з вищою освітою напрямів підготовки «Медицина» і «Фармація» при  
Міністерстві охорони здоров'я України»  
(ДО «Центр тестування»)

**ПОГОДЖЕНО**

Віце президент  
Національної академії медичних наук  
України

\_\_\_\_\_ Володимир КОВАЛЕНКО  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Заступник Міністра охорони  
здоров'я України

\_\_\_\_\_ Ірина МИКИЧАК  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 р.

**П Е Р Е Л І К**

наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження  
досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

(Випуск 8)

Київ – 2022

**Реєстр. № 160/8/22**

**1. ДІАГНОСТИКА РАКУ ПРОСТАТИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЯ ЙОГО ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧНОЇ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ**

2. НДР «Молекулярно-генетичні, імунологічні та біохімічні фактори прогнозування урологічних захворювань», номер державної реєстрації: 0118U000107.

3. Урологія.

4. 2+; С.

5. Інформаційний лист. Львів; 2021. «Урологія та нефрологія».

6. Впроваджено безоплатно в профільних лікувально-профілактичних закладах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) урологічного профілю.

7. Спостерігається стрімке зростання захворюваності на рак простати, яке потребує більш раннього і чіткого діагностування даного захворювання. Тому, розроблений на базі кафедри урології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького метод мультипараметричної магнітно-резонансної томографії (мпМРТ) ранньої діагностики та диференціації раку простати, здатний надавати достовірну інформацію про захворювання, більш точно стратифікувати хворих для активного спостереження та уникати непотрібних пункційних біопсій простати. Отримані в ході дослідження дані свідчать про високу інформативність мультипараметричної МРТ у діагностиці раку простати. Використання МРТ модальності дифузійно-зважених зображень з обчисленням вимірювального коефіцієнта дифузії у якості променевих біомаркерів раку простати дає можливість отримати достовірну інформацію, необхідну для діагностики цього захворювання та визначення ступеня його диференціації, яке здійснювали згідно з Рекомендаціями Американського коледжу радіології – Prostate Imaging –Reporting and Data System (PI-RADS), версії 2, 1, 2019 року публікації.

8. Застосування мпМРТ та системи PI-RADS уможливило у 85,7% пацієнтів виявити клінічно значущий рак простати та уникнути непотрібних пункційних біопсій за відсутності його променевих ознак.

9. Застосування мпМРТ та системи PI-RADS для діагностики раку простати

10. Пацієнти з раком простати.

11. Відсутні.

12. Не передбачається.

13. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна, тел. (032)255 31 29.

14. Відсутні.

15. Дутка І.Ю.; Комнацька І.М.; Боржієвський А.Ц.; Наконечний Й.А.; Кобільник Ю.С.; Мицик Ю.О.

**Контактна особа:** Кобільник Ю.С. +380 678835690; Мицик Ю.О. +380 677722906.