

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623183>

# Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при проведении фьюжн-биопсии под её контролем в диагностике рака предстательной железы: текущий статус

V. Testini<sup>1,2</sup>, L. Eusebi<sup>3</sup>, F.S. Guerra<sup>1</sup>, W. Giannubilo<sup>4</sup>, M. Di Biase<sup>5</sup>, A. Russo<sup>2</sup>, G. Guglielmi<sup>1,2,6</sup><sup>1</sup> Университет Фоджи, Фоджа, Италия;<sup>2</sup> Monsignor Raffaele Dimiccoli Hospital, Барлетта, Италия;<sup>3</sup> Carlo Urbani Hospital, Ези, Италия;<sup>4</sup> Ospedale Civile, Чивитанова-Марке, Италия;<sup>5</sup> Santa Maria della Misericordia Hospital, Перуджа, Италия;<sup>6</sup> Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, Фоджа, Италия

## АННОТАЦИЯ

В данном обзоре освещается роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в выявлении рака предстательной железы, в частности — при биопсии простаты. Использование мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака простаты позволяет также применять её для биопсии. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, по данным многих исследований, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в ранней диагностике и стадировании у пациентов с сохраняющимся высоким уровнем простатспецифического антигена, несмотря на предыдущие отрицательные биопсии простаты, а также при ведении пациентов, находящихся под активным наблюдением.

Для проведения прицельной биопсии простаты существует три типа наведения: когнитивная фьюжн-биопсия; прямая биопсия, направляемая магнитно-резонансной томографией и выполняемая внутри томографа (in-bore); программная корегистрация снимков предоперационной магнитно-резонансной томографии с интраоперационным ультразвуковым исследованием с помощью фьюжн-устройства. При этом при проведении прицельной биопсии результаты мультипараметрической магнитно-резонансной томографии накладываются в цифровом виде на изображения трансректального ультразвукового исследования в реальном времени.

Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Прицельная биопсия с помощью магнитно-резонансной томографии улучшает качество гистологических результатов по сравнению с другими подходами, выявляя значимые индексные поражения с точностью до 90%. Правильное стадирование позволяет выбрать оптимальные варианты лечения, адекватно оценить прогноз, снизить частоту новых биопсий и осложнений. В настоящее время главная задача состоит в том, чтобы сделать биопсию в сочетании с магнитно-резонансной томографией более доступной и стандартизировать технику проведения процедуры, что позволит минимизировать межоператорскую вариабельность в зависимости от используемой системы.

**Ключевые слова:** мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; рак предстательной железы; фьюжн-биопсия; прицельная биопсия.

## Как цитировать:

Testini V., Eusebi L., Guerra F.S., Giannubilo W., Di Biase M., Russo A., Guglielmi G. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при проведении фьюжн-биопсии под её контролем в диагностике рака предстательной железы: текущий статус // Digital Diagnostics. 2024. Т. 5, № 2. С. 283–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623183>

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623183>

# Multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging fusion-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer: current status

Valentina Testini<sup>1,2</sup>, Laura Eusebi<sup>3</sup>, Francesco Saverio Guerra<sup>1</sup>, Willy Giannubilo<sup>4</sup>, Manuel Di Biase<sup>5</sup>, Annunziata Russo<sup>2</sup>, Giuseppe Guglielmi<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup> Foggia University, Foggia, Italy;

<sup>2</sup> Monsignor Raffaele Dimiccoli, Barletta, Italy;

<sup>3</sup> Carlo Urbani Hospital, Jesi, Italy;

<sup>4</sup> Ospedale Civile, Civitanova Marche, Italy;

<sup>5</sup> Santa Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy;

<sup>6</sup> Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, Foggia, Italy

## ABSTRACT

This review explains the role of multiparametric magnetic resonance imaging, particularly in prostate biopsy, in the detection of prostate cancer. The use of multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer has also allowed its use in magnetic resonance imaging-guided biopsies, which according to many studies present high sensitivity and specificity in early diagnosis and staging, in patients with persistently high prostate-specific antigen levels despite previous negative prostate biopsies, and in the follow-up of patients under active surveillance.

To perform a targeted prostate biopsy, three types of magnetic resonance imaging guidance are available: cognitive fusion, direct magnetic resonance imaging-guided biopsy performed within a tomograph (in-bore biopsies), and software coregistration of stored magnetic resonance images with real-time ultrasound using a fusion device, with multiparametric magnetic resonance imaging findings digitally overlaid on real-time transrectal ultrasound images for targeted biopsy.

Each method has its advantages and disadvantages. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy improves the quality of histological results compared with other approaches, with approximately 90% correct detection of significant index lesions. Correct staging allows the selection of the best therapeutic options, adequate evaluation of the prognosis, and reduction of the incidence of new biopsies and complications. The current objective is to make magnetic resonance imaging-guided biopsy increasingly available and standardize the technique to minimize inter-operator variability depending on the available system.

**Keywords:** multiparametric magnetic resonance imaging; prostate cancer; fusion biopsy; targeted biopsy.

## To cite this article:

Testini V, Eusebi L, Guerra FS, Giannubilo W, Di Biase M, Russo A, Guglielmi G. Multiparametric magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging fusion-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer: current status. *Digital Diagnostics*. 2024;5(2):283–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623183>

Submitted: 10.11.2023

Accepted: 27.12.2023

Published online: 05.07.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623183>

# 融合引导活检在前列腺癌诊断中的多参数磁共振成像功能：现状

Valentina Testini<sup>1,2</sup>, Laura Eusebi<sup>3</sup>, Francesco Saverio Guerra<sup>1</sup>, Willy Giannubilo<sup>4</sup>, Manuel Di Biase<sup>5</sup>, Annunziata Russo<sup>2</sup>, Giuseppe Guglielmi<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup> Foggia University, Foggia, Italy;

<sup>2</sup> Monsignor Raffaele Dimiccoli, Barletta, Italy;

<sup>3</sup> Carlo Urbani Hospital, Jesi, Italy;

<sup>4</sup> Ospedale Civile, Civitanova Marche, Italy;

<sup>5</sup> Santa Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy;

<sup>6</sup> Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, Foggia, Italy

## 摘要

本综述强调了多参数磁共振成像在前列腺癌检测中的作用，特别是在前列腺活检中的作用。多参数磁共振成像技术在前列腺癌诊断中的应用也可用于活检。许多研究报告称，多参数磁共振成像在前列腺活检阴性但前列腺特异性抗原水平持续偏高的患者的早期诊断和分期方面具有很高的灵敏度和特异性，在主动监测患者的管理方面也是如此。

前列腺靶向活检有三种引导方式：认知融合引导活检；由磁共振成像引导并在计算机断层扫描仪内（in-bore）进行的直接活检；以及使用融合设备对术前磁共振成像图像和术中超声检查进行的软件联合注册。在这种靶向活检中，多参数磁共振成像结果以数字方式叠加在实时经直肠超声图像上。

每种方法都有其优缺点。与其他方法相比，利用磁共振成像进行靶向活检可提高组织学结果的质量，检测重要指标病变的准确率高达 90%。正确的分期可以选择最佳治疗方案，充分评估预后，减少新的活检和并发症的发生。目前的主要任务是使活检与磁共振成像相结合的应用更加广泛，并使手术技术标准化，以最大限度地减少因所使用的系统不同而造成的操作者之间的差异。

**关键词：**多参数磁共振成像；前列腺癌；融合引导活检；靶向活检。

## 引用本文：

Testini V, Eusebi L, Guerra FS, Giannubilo W, Di Biase M, Russo A, Guglielmi G. 融合引导活检在前列腺癌诊断中的多参数磁共振成像功能：现状. *Digital Diagnostics*. 2024;5(2):283–302. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD623183>

收到：10.11.2023

接受：27.12.2023

发布日期：05.07.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В западных странах рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее частой некожной опухолью у мужчин [1]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), биопсия простаты — золотой стандарт диагностики РПЖ.

Наиболее часто применяемый диагностический метод — это случайная 12-точечная биопсия (не секстант), при которой 12 образцов берутся только в периферической зоне железы [2]. Эта методика имеет следующие ограничения:

- недобырка — недостаточное количество образцов по отношению к объёму простаты;
- перевыборка — чрезмерное количество образцов с выявлением незначительных микроочагов;
- низкая чувствительность — завышенная оценка с диагностикой незначимых опухолей;
- низкая специфичность — заниженная оценка с неспособностью диагностировать клинически значимые раковые опухоли;
- ошибки, связанные с квалификацией оператора [3].

Новая терапевтическая тенденция активного наблюдения (АН) за опухолями низкого риска и малоинвазивные целевые процедуры требуют более точного обследования простаты, что обуславливает необходимость усовершенствования методов биопсии.

В настоящее время биопсия простаты рекомендуется мужчинам в возрасте 50–69 лет с высоким уровнем простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови (>3 нг/мл) или аномальными результатами цифрового ректального исследования (узелки, уплотнения и асимметрия). После первой серии отрицательных результатов биопсии при сохраняющихся подозрениях на РПЖ следует увеличить количество биоптатов (то есть провести сатурационную биопсию) и взять пробы транзитной зоны [4].

С момента своего первого применения в 1983 году магнитно-резонансная томография (МРТ) широко используется для диагностики РПЖ благодаря своей доступности и мультипараметрической визуализации, сочетающей анатомические и функциональные данные [5, 6].

В 2012 году Европейское общество урогенитальной радиологии опубликовало рекомендации, основанные на консенсусе экспертов, по интерпретации и представлению результатов МРТ-исследований предстательной железы (Pi-RADS) [7]. С тех пор показатель Pi-RADS прошёл внешнюю оценку и был признан надёжным для более точного выявления РПЖ [8].

В 2019 году Руководящий комитет Pi-RADS опубликовал обновлённые рекомендации с описанием категорий оценки и технических параметров [9].

С учётом этих предпосылок роль мультипараметрической МРТ (мпМРТ) стала главенствующей не только в диагностике РПЖ, но и при проведении биопсии

как инструмента для правильного стадирования и оценки распространения опухоли (по шкале Глисона).

В настоящее время ставится задача сделать МРТ-направленную биопсию более доступной, тем самым минимизируя межоператорскую вариабельность в зависимости от используемой системы.

## МЕТОДЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ

Существует три вида МРТ-наведения для проведения прицельной биопсии (ПБ) простаты.

1. Когнитивная FUSION-биопсия (фьюжн-биопсия). Оператор визуально проводит биопсию под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) в области патологии простаты, которая визуализируется на мпМРТ.
2. Прямая МРТ-направленная биопсия, выполняемая внутри трубки томографа («in-bore биопсия»). Этот метод обладает достаточной точностью при выявлении интересующих областей в предстательной железе, однако процедура непрактична, затратна по времени и стоимости, поскольку весь процесс выполняется внутри гентри томографа [10].
3. Программная корегистрация снимков предоперационной МРТ с интраоперационным ультразвуковым исследованием (УЗИ) в реальном времени с помощью фьюжн-устройства. При этом для проведения ПБ сохранённые результаты мпМРТ в цифровом виде накладываются на изображения ТРУЗИ в реальном времени. Эта процедура может быть выполнена с помощью эластичных — Urostation (Koelis, Франция), Artemis (Eigen Health, США) — или жёстких — Uronav (Philips, Нидерланды), BiopSee (MedCom, Германия) — систем совмещения изображений.

У каждого метода есть свои преимущества и недостатки.

Несмотря на значительные различия в чувствительности выявления индолентных заболеваний в разных исследованиях, большинство работ показали, что чувствительность МРТ/УЗИ-биопсии (когнитивной или аппаратной) составляет от 80 до 95% [11].

Основными клиническими показаниями к проведению МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии являются сохраняющийся высокий уровень ПСА, несмотря на предыдущие отрицательные биопсии простаты, и мониторинг пациентов, находящихся под АН [12].

### Когнитивная фьюжн-биопсия

Когнитивная фьюжн-биопсия выполняется легко и быстро и не требует дополнительного оборудования, кроме аппарата МРТ и стандартной установки ТРУЗИ.

МРТ- и ТРУЗИ-изображения накладываются друг на друга методом когнитивного совмещения, которое может быть выполнено с помощью распечатанного документа или путём выведения МРТ-изображений на экран рабочей станции в кабинете ТРУЗИ, находящимся рядом с его платформой [13]. Когнитивное совмещение изображений основано на способности сонографа локализовать интересующую область путём визуализации её расположения в простате после визуализации поражения на МРТ [12].

Преимуществами когнитивного совмещения являются скорость и простота. Врач берёт пробу из очага поражения, зная его локализацию, выявленную на МРТ. Этот вид биопсии не требует специального оборудования, помимо того, которое обычно необходимо для биопсии с ТРУЗИ-наведением, а оператору УЗИ не требуется дополнительной подготовки [14].

Однако одним из недостатков когнитивной фьюжн-биопсии могут быть ошибки выборки при попытке концептуализировать область интереса, что особенно проблематично для небольших опухолей. Ещё один недостаток — это невозможность отследить место взятия биоптатов при предыдущей биопсии.

Несмотря на это, частота обнаружения опухолей при когнитивной фьюжн-биопсии сопоставима с таковой при аппаратной, и в большинстве исследований обе эти процедуры показывают лучшие результаты, чем только случайная систематическая выборка [15, 16].

Ещё один недостаток когнитивной фьюжн-биопсии — возможные ошибки, обусловленные человеческим фактором, возникающие при переходе от МРТ к ТРУЗИ в отсутствие реального наложения снимков.

В нескольких исследованиях оценивалась ценность когнитивной ПБ. I.S. Williams и соавт. обнаружили, что когнитивная ПБ показала лучшие результаты по сравнению со случайной выборкой, особенно при поражении передних отделов простаты [17]. В ретроспективном анализе J. Haffner и соавт. сравнили результаты ПБ с результатами случайной 12-точечной биопсии у 555 пациентов [18]. Авторы считают, что при использовании одного только метода ПБ потребовалось бы всего 3,8 столбика на пациента, что позволило бы избежать ненужных биопсий у 38% пациентов с нормальными результатами МРТ и избежать выявления «малых» форм рака, обнаруженного при случайной биопсии в 13% случаев [18].

В исследовании J. Haffner и соавт. при проведении только ПБ было пропущено 13 значимых раковых образований, тогда как при стандартном подходе — 12 [18].

В другом исследовании P. Ruesch и соавт. обнаружили, что проведение МРТ перед биопсией увеличивало частоту выявления рака (ЧВР) с 59% при 12-точечной сатурационной биопсии (СБ) до 65% при когнитивной ПБ [15].

Что касается значимых форм рака (длина биоптата, поражённого раком >3 мм в любом образце и оценка

по шкале Глисона >3+3), ЧВР составила 67% для ПБ и 52% для обычной биопсии [15].

A.P. Labanaris и соавт. продемонстрировали, что при ПБ достигается 90% совпадение суммы Глисона предоперационной биопсии и послеоперационных результатов, и указали, что МРТ следует проводить до биопсии, что позволит уменьшить процент недооценки при СБ [19].

Таким образом, современные исследования показывают, что биопсия под МРТ-контролем имеет более высокую точность и ЧВР, чем стандартная биопсия с ТРУЗИ-наведением.

J. Haffner и соавт. полагают, что когнитивная фьюжн-биопсия уступает систематической биопсии у мужчин с сомнительными результатами МРТ, подчеркнув, что основной риск, связанный с когнитивной фьюжн-биопсией, — это межоператорская вариабельность [18]. Несмотря на то, что в современной литературе отмечается значительный потенциал когнитивной фьюжн-биопсии в случае её выполнения опытными специалистами, большинство урологов в настоящее время всё же склоняются к коммерчески доступной аппаратной биопсии из-за отсутствия возможности отслеживания данных и цифрового наложения.

### Прямая биопсия с помощью магнитно-резонансной томографии (in-bore)

Радиолог выполняет прямую МРТ-направленную биопсию внутри томографа (in-bore), совмещая предыдущее МРТ-изображение, указывающее на поражение, и МРТ-изображение в реальном времени, чтобы определить место вкола биопсийной иглы. Процедура выполняется через трансректальный доступ. После взятия каждого биоптата выполняется сканирование, чтобы убедиться в его локализации. Как правило, берётся всего несколько целевых проб, случайная выборка не проводится.

In-bore биопсия имеет свои преимущества, заключающиеся в точности установки иглы, меньшем количестве отобранных образцов и низком риске пропущенных точек для взятия материала, если они видны на МРТ [20]. К недостаткам метода относятся большая стоимость и временные затраты, а также невозможность регулярного взятия проб из остаточной ткани железы [20]. Это важно, поскольку при МРТ не обнаруживается около 10% тяжёлых поражений, выявляемых при радикальной простатэктомии [21, 22].

M. Quentin и соавт. показали, что in-bore ПБ показывает отличную достоверно значимую ЧВР (92,2%) [23]. С.М. Hoeks и соавт. сообщили, что 265 пациентам с сомнительными поражениями, выявленными на мпМРТ, у которых ранее ТРУЗИ-биопсия была отрицательной, была проведена трансректальная in-bore ПБ, в результате чего ЧВР составила 41%, а 87% выявленных опухолей оказались клинически значимыми [24].

L. Marks и соавт. представили обширный опыт проведения in-bore биопсии [25]. По мнению авторов,

к недостаткам этой процедуры относятся большие затраты времени и средств, а также необходимость проведения двух сеансов МРТ для получения биоптатов.

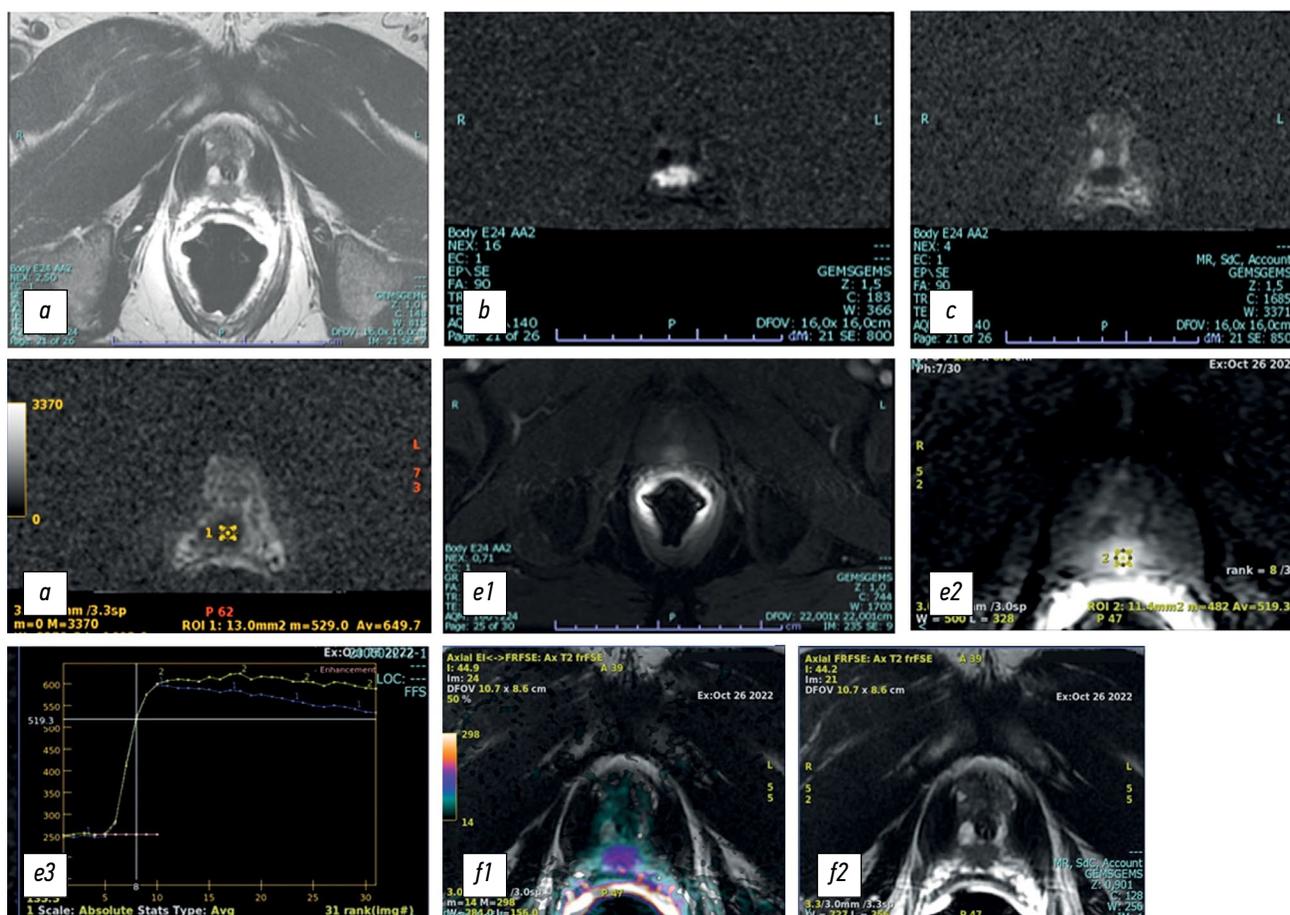
Кроме того, поскольку в ходе этой процедуры отбираются образцы только подозрительных поражений, ткани с «нормальным» внешним видом, визуализируемым на МРТ, не отбираются. Данный факт представляет проблему, поскольку ложноотрицательные характеристики МРТ-исследования простаты не изучены в достаточной степени [25].

### Фьюжн-биопсия с использованием магнитно-резонансной томографии и трансректального ультразвукового исследования

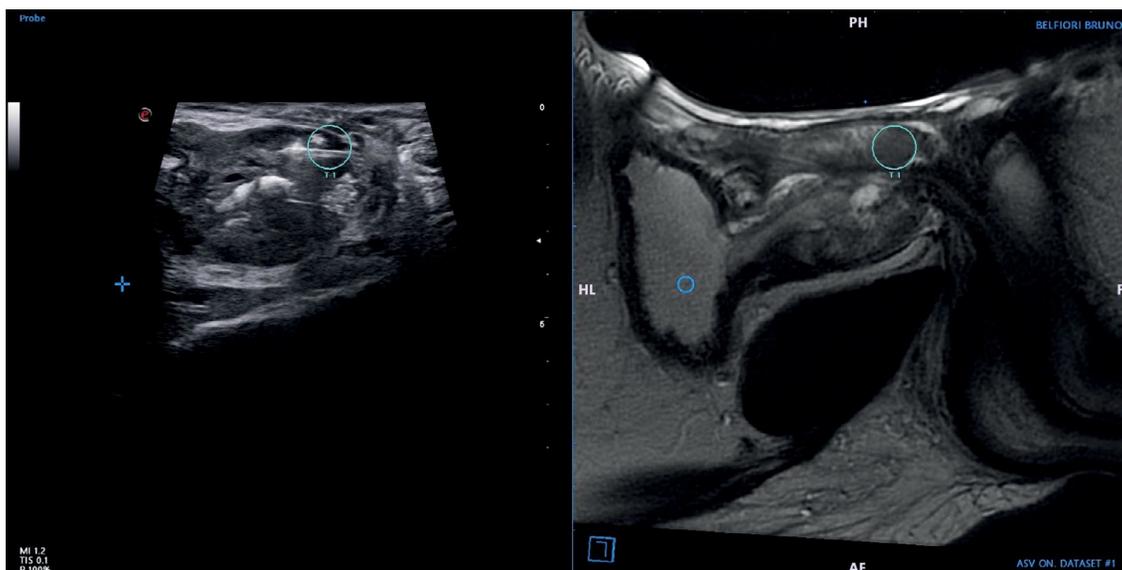
Во время этой процедуры оператор получает изображение простаты с помощью ультразвука, как это было принято на протяжении десятилетий. При этом осуществляется наложение УЗИ в реальном времени на заранее

сохранённую МРТ предстательной железы, что позволяет задать механизму наведения аппарата УЗИ цель, предварительно очерченную радиологом. В результате совмещения изображений создаётся трёхмерная модель простаты, и уже с её помощью осуществляется прицеливание и отслеживание мест взятия образцов (рис. 1 и рис. 2) [25].

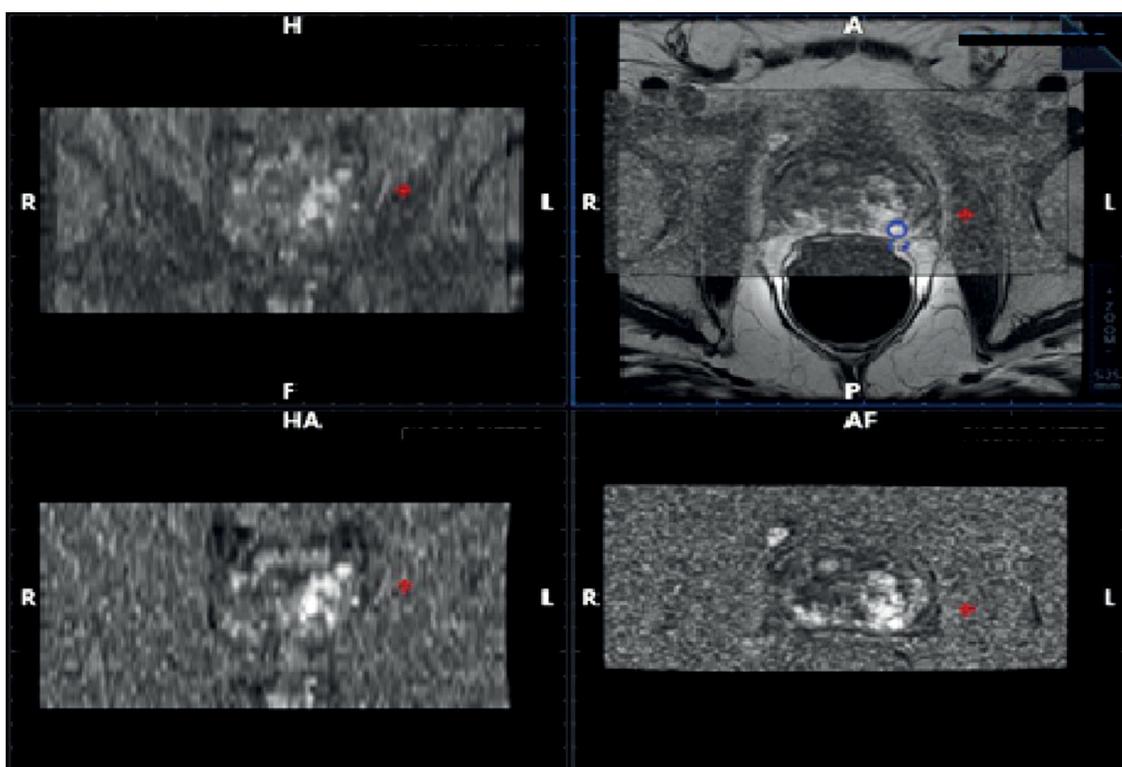
По сравнению с визуальной оценкой, МРТ-ТРУЗИ фьюжн-биопсия может иметь более высокую воспроизводимость благодаря меньшей зависимости от оператора и предоставлению обратной связи в реальном времени о фактических областях биопсии [3]. Кроме того, преимущество этого метода заключается в том, что такой вид биопсии может быть выполнен за несколько минут в амбулаторных условиях под местной анестезией с использованием технологий, которые применяются уже много лет. Результаты, полученные при использовании фьюжн-устройства, весьма обнадеживающие [25].



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография: *a* — T2-взвешенное изображение в аксиальной плоскости показывает гипointенсивное узловое поражение в периферической зоне на задней поверхности апикальной части простаты; *b, c* — диффузионно-взвешенные изображения в аксиальной плоскости с измеряемым коэффициентом диффузии, равным  $10^{-3} \text{ м}^2/\text{с}$  в соответствующей области; *d* — режим DWI в сочетании с соответствующей картой измеряемого коэффициента диффузии. Это важный количественный биофизический параметр, который может быть использован для диагностики рака предстательной железы, так как снижение диффузии молекул воды при данной патологии связано с повышенной насыщенностью злокачественных клеток, уменьшением внеклеточного пространства и ограничением движения большей части молекул воды во внутриклеточное пространство; *e1, e2, e3* — опухоль характеризуется интенсивным ранним накоплением контрастного вещества в окружающих нормальных тканях; *f1, f2* — колориметрическая карта, полученная при динамической контрастной визуализации рака предстательной железы в периферической зоне в апикальной части простаты. Подозрительная область окрашена в красный цвет.



**Рис. 2.** Фьюжн-биопсия простаты в сочетании с магнитно-резонансной томографией и трансректальным ультразвуковым исследованием. Простата и очаги поражения, выявленные на изображениях (в данном случае на T2-взвешенных изображениях), сегментируются. Во время процедуры выполнено двухмерное трансректальное ультразвуковое исследование простаты. Изображения создаются в полуавтоматическом режиме, их можно совмещать и накладывать друг на друга. Объединив два изображения, уролог может определить локализацию поражения при биопсии с помощью ультразвукового наведения в режиме реального времени.

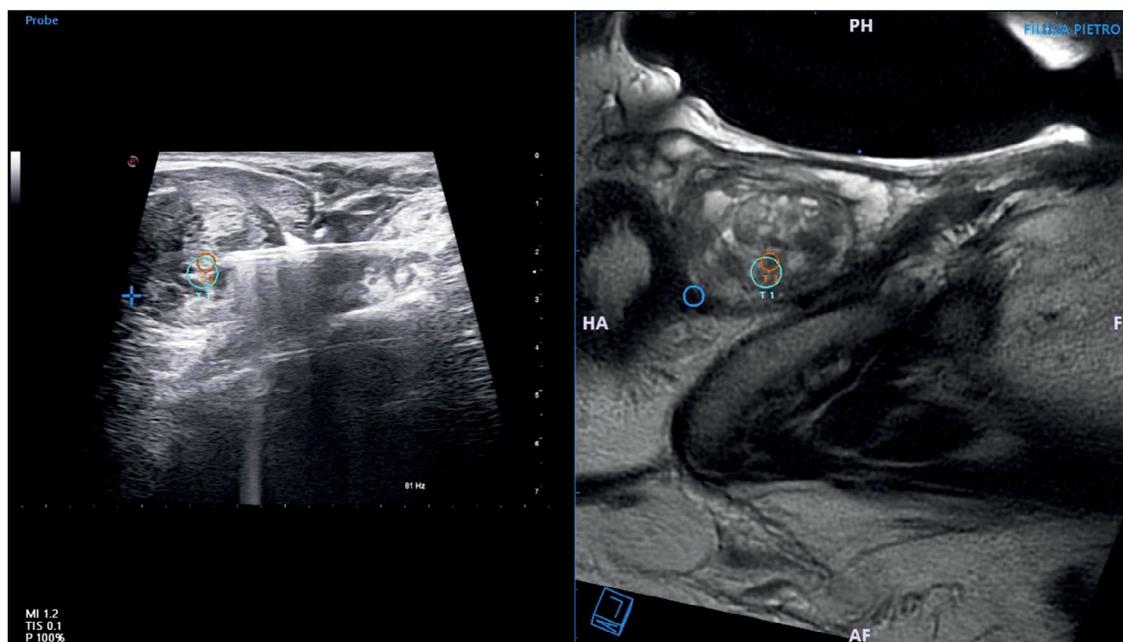


**Рис. 3.** Магнитно-резонансная томография предстательной железы: диффузионно-взвешенное изображение в аксиальной плоскости (вверху слева) с картой измеряемого коэффициента диффузии (внизу слева), T2-взвешенное изображение (вверху справа) и T1-взвешенное изображение после введения контрастного вещества (внизу справа).

К недостаткам относятся более высокая стоимость программного обеспечения/устройства, зависимость точности от программного обеспечения, а также связанные с этим кривая обучаемости и подготовка оператора (рис. 3, рис. 4) [26]. Ещё одним недостатком этого метода является то, что он непрямой, требует использования

дополнительного устройства и специальной подготовки оператора.

Аппаратная фьюжн-биопсия позволяет отбирать биоптаты в заранее определённых МРТ-областях с помощью аппарата 3D-рендеринга, который накладывает сохранённые МРТ-изображения на изображения УЗИ в реальном



**Рис. 4.** Магнитно-резонансное изображение совмещается с изображением трансректального ультразвукового исследования в режиме реального времени методом цифрового наложения, что позволяет задать ультразвуковому аппарату цель, предварительно очерченную радиологом. Совмещение изображений позволяет реконструировать ткани предстательной железы, а прицеливание и отслеживание мест биопсии затем происходит уже на реконструированной модели.

времени. Эта техника известна как корегистрация. В настоящее время доступно несколько коммерческих платформ, каждая из которых имеет свой метод корегистрации и свою аппаратную платформу для проведения биопсии с помощью корегистрированных изображений [3]. Несмотря на наличие нескольких платформ для совмещения изображений МРТ и УЗИ, все они используют те или иные типы корегистрации изображений и отслеживания иглы/зонда (механического или электромагнитного). Эти технологии позволяют получать, хранить и реконструировать УЗИ-изображения в режиме реального времени, а также создавать трёхмерные карты расположения очагов поражения и мест предыдущей биопсии для последующего использования [27]. Поскольку любое движение пациента или простаты влияет на корегистрацию изображений, в этих устройствах также используются методы динамической повторной регистрации с использованием алгоритмов компенсации движения для обеспечения точного и воспроизводимого нацеливания на индексный очаг поражения [12].

В недавних исследованиях сравнивалось выявление РПЖ и тяжёлых форм заболевания с помощью традиционной СБ или трансперинеальной биопсии предстательной железы в качестве референсного теста [22, 28, 29].

В исследовании М.М. Siddiqui и соавт., где участвовало более 1000 пациентов, авторы использовали систему Philips Uronav для проведения стандартной 12-точечной биопсии с ТРУЗИ-наведением в качестве референсного теста и сообщили, что при ПБ диагностировано на 30%

больше опухолей высокого риска, чем при стандартной биопсии ( $p=0,001$ ), и на 17% меньше опухолей низкого риска ( $p=0,002$ ). В качестве уровня значимости использовался первичный балл по шкале Глисона 4 [22]. Е.С. Serefoglu и соавт. определили сумму баллов по шкале Глисона 3+4 как клинически значимый РПЖ (кзРПЖ) и сообщили, что 14,3–20,9% случаев кзРПЖ были обнаружены только с помощью ПБ, но проигнорированы традиционным ТРУЗИ-методом [30]. Кроме того, 23,5% случаев были переведены из разряда незначимых в разряд кзРПЖ с помощью МРТ-ТРУЗИ фьюжн-биопсии. И напротив, 4 из 105 случаев кзРПЖ были проигнорированы при МРТ-ТРУЗИ фьюжн-биопсии [30].

Е. Васо и соавт. продемонстрировали, что 98% индексных опухолей, определяемых по наибольшему баллу Глисона (или наибольшему объёму в случае мультифокальности с одинаковым баллом Глисона), были диагностированы с помощью МРТ. При проведении МРТ-ТРУЗИ фьюжн-биопсии на платформе Philips Urostation в 98% случаев локализация опухолей была выявлена правильно [31].

Что касается общественного здравоохранения, в 2016 году Y. Serantola и соавт. опубликовали результаты анализа клинико-экономической эффективности, сравнив ТРУЗИ-биопсию с прицельной МРТ-биопсией. Авторы оценивали кумулятивный эффект через 5, 10, 15 и 20 лет и пришли к выводу, что включение МРТ и прицельной МРТ-биопсии в диагностику и лечение РПЖ будет экономически обоснованным решением даже через много лет [32].

## СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ПРИЦЕЛЬНОЙ БИОПСИИ

Лишь в нескольких исследованиях изучались ЧВР при различных стратегиях ПБ, и их результаты противоречивы [26].

В исследовании N.B. Delongchamps и соавт. сравнивались результаты визуальной оценки с результатами, полученными с помощью двух устройств для проведения МРТ-ТРУЗИ фьюжн-биопсии. Авторы сообщили о том, что СБ показала себя лучше в сравнении с когнитивной фьюжн-биопсией. Однако оба программных устройства корегистрации — Esaote (MyLab Twice, Италия) и Philips Urostation, — тестируемых в когорте из 391 пациента, показали более высокую ЧВР по сравнению с СБ при анализе условной логистической регрессии [33].

В проспективном исследовании J. Вах, где участвовало 125 мужчин с подозрительными опухолями, сравнивали МРТ-ТРУЗИ фьюжн-биопсию (Eigen Artemis) с прицеливанием по визуальной оценке [34]. Авторы обнаружили, что биопсия, выполненная с использованием МРТ-ТРУЗИ, имеет несколько более высокий показатель ЧВР для всех видов рака (32% против 26,7%;  $p=0,1374$ ) и сумму баллов по Глисон  $\geq 3+4$  (20,3% против 15,1%;  $p=0,0523$ ).

P. Ruesch и соавт. не обнаружили различий в частоте выявления РПЖ при жёсткой программной корегистрации с использованием MedCom Navigator (MedCom, Германия) по сравнению с когнитивной прицельной фьюжн-биопсией (53% против 47%). Кроме того, не было отмечено различий в позитивном статусе рака, определяемого на МРТ, в задних (46 из 79; 58%) и передних (33 из 79; 42%) отделах простаты или самых маленьких (25 из 79; 32%) очагах [15]. В 2013 году M.A. Bjurlin и соавт. пришли к выводу, что использование МРТ при ПБ простаты может уменьшить количество ошибок выборки, связанных с обычной биопсией, за счёт лучшей локализации очагов заболевания и отбора биоптатов. Авторы обнаружили, что увеличение выборки позволяет более точно классифицировать риски, что может повлиять на принятие последующих терапевтических решений. Однако вопрос об оптимальном клиническом применении МРТ-направленной биопсии ещё не решён [3].

### Ранняя диагностика рака простаты

В 2018 году Рабочая группа по профилактике заболеваний США (USPSTF) опубликовала обновлённые рекомендации, основываясь на данных более длительных наблюдений в крупных скрининговых исследованиях и появляющихся доказательствах того, что АН за пациентами с РПЖ низкого риска снижает вред, связанный с избыточным лечением при скрининге на ПСА. Теперь USPSTF рекомендует мужчинам в возрасте 55–69 лет проходить ПСА-тестирование после обсуждения с врачом его относительной пользы и вреда. Однако по-прежнему не рекомендуется проводить тесты на ПСА у более

молодых мужчин (в возрасте 40–55 лет) или в возрасте старше 70 лет [35].

В отсутствие широко организованного тестирования на ПСА оппортунистический скрининг стал рутинной практикой во многих странах ЕС. Однако недавнее исследование показало, что эта стратегия не только оказывает минимальное влияние на смертность от РПЖ, но и приводит к гипердиагностике по сравнению с организованным тестированием [36]. Отсутствие эффекта в значительной степени объясняется тестированием лиц, которым оно не принесёт значимой пользы (например, лиц с 10-летней ожидаемой продолжительностью жизни), без обоснованной на то необходимости [37], а также повторным тестированием мужчин, не подверженных риску развития тяжёлой формы РПЖ [38].

Снизить вероятность гипердиагностики можно с помощью риск-адаптированной стратегии, основанной на значениях ПСА, в сочетании с калькуляторами риска и мпМРТ, что позволит различать клинически значимый и незначимый РПЖ и соответствующим образом корректировать лечение. В результате многие случаи ранней диагностики РПЖ могут быть решены с помощью АН, что позволит избежать излишнего лечения [39]. Пациентам с более низким онкологическим риском может быть полезно местное лечение, которое имеет меньше побочных эффектов и даёт лучшие результаты, чем если бы заболевание было диагностировано и пролечено позже, тем самым улучшая или сохраняя качество жизни пациента [40].

EAU разработала алгоритм, раскрывающий суть риск-адаптированной стратегии выявления РПЖ. Этот алгоритм предназначен для мужчин в возрасте старше 50 лет с ожидаемой продолжительностью жизни более 10–15 лет, проинформированных о всех нюансах такого подхода. Кроме того, этот алгоритм наглядно демонстрирует, как добиться раннего выявления серьёзных форм РПЖ, избежав при этом гипердиагностики и излишнего лечения. После клинической оценки риска и соответствующего консультирования сдаётся тест на ПСА. При низкой концентрации ПСА никаких дополнительных действий не требуется в течение 2–4 лет (ПСА — 1–3 нг/мл) или 5 лет (в возрасте 60 лет при ПСА — 1 нг/мл) [39].

Стратификация риска учитывает такие факторы, как возраст, семейный анамнез, цифровое ректальное исследование и объём простаты (плотность ПСА) в калькуляторе риска. Это позволит выделить подгруппу мужчин (примерно 35% всех мужчин с первичным анализом ПСА  $>3$  нг/мл [41]) с низким риском, которым требуется только клиническое наблюдение, что поможет избежать необходимости проведения дальнейших исследований, включая МРТ и биопсию. Мужчины со значением концентрации ПСА  $>3$  нг/мл, относящиеся к категории промежуточного или высокого риска, должны пройти мпМРТ. Это позволит выделить ещё одну подгруппу (примерно 54%

всех мужчин, прошедших МРТ [41]) с оценкой 1–2 балла по шкале Pi-RADS, которая будет относиться к группе низкого риска развития кзРПЖ и потребует только клинического наблюдения.

Дальнейшая классификация мужчин с оценкой 3 по шкале Pi-RADS с учётом плотности ПСА и других клинических характеристик позволила бы выявить дополнительную категорию пациентов, требующую только клинического наблюдения (к категории низкого риска — Pi-RADS 1, 2 или 3 — относится примерно 57% мужчин, прошедших тестирование [41]). В результате оставшаяся часть исходной популяции может быть отнесена к группе промежуточного или высокого риска и должна подвергнуться прицельной и/или систематической биопсии. В этой группе лица с положительным диагнозом и соответствующим баллом (примерно 25% всех подтверждённых диагнозов [42]) могут быть подвергнуты АН, но не активному лечению.

Однако все окончательные решения о лечении должны приниматься совместно с пациентом с учётом его специфики и предпочтений [40]. Данный алгоритм демонстрирует, как можно более рационально использовать анализ на ПСА с помощью мпМРТ и оценки по шкале Pi-RADS [43, 44], а также применяя калькуляторы риска, разработанные в рамках исследований European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) и Prostate Cancer Prevention Trial [42], что позволит сократить количество мужчин, подвергающихся биопсии. Предлагаемые временные интервалы для повторного тестирования на ПСА в зависимости от возраста и результатов первичного обследования отражают риск клинически значимого диагноза рака в будущем [45] и, таким образом, помогают снизить количество биопсий с ложноположительными результатами.

Необходимо также тщательно выбирать используемый калькулятор риска. Хотя калькулятор ERSPC хорошо себя зарекомендовал и считается лучшим, в случае его использования может потребоваться повторная калибровка данных для учёта региональных различий в распространённости заболевания и корреляции между значениями ПСА и риском развития РПЖ [46].

### Оценка риска развития рака с помощью прицельной биопсии

Переход от систематической биопсии к ПБ вызывает серьёзные опасения в отношении лечения РПЖ. Всё больше мужчин должны делать выбор в пользу АН, если новые методы биопсии вызывают у них больше доверия.

Однако во избежание излишнего лечения должна проводиться ПБ. В настоящее время системы классификации риска, основанные на результатах биопсии, значительно влияют на принятие решений о последующем лечении [47]. Эти системы были разработаны на основе

результатов традиционной систематической биопсии. При более тщательной выборке образцов с помощью ПБ доля положительных биоптатов и максимальная кумулятивная длина биоптата, поражённого раком, выше, чем при традиционной биопсии [18, 48].

В результате, по сравнению с систематической биопсией, ПБ выявляет больше случаев высокого риска развития РПЖ. Об этом сообщают N.L. Robertson и соавт. [49] в исследовании компьютерного моделирования, включавшем 107 реконструированных 3D-моделей образцов простаты, созданных по результатам простатэктомии. Авторы обнаружили, что при проведении 12-точечной ТРУЗИ-биопсии только 24% клинически значимых злокачественных опухолей были правильно отнесены к категории высокого риска, в то время как при трансперинеальной 4-точечной ПБ этот показатель составил 74%. Кроме того, при ПБ наблюдалась более высокая доля положительных биоптатов и более высокие значения максимальной кумулятивной длины биоптата. Авторы пришли к выводу, что при использовании моделей риска, полученных при обычной ТРУЗИ-биопсии и затем используемых при биопсии, проводимой под визуальным контролем, происходит систематическое отнесение образцов к категории высокого риска.

В Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе 194 мужчины, находящиеся под АН, прошли лечение с использованием МРТ/УЗИ прицельной фьюжн-биопсии, которая включала систематическую и прицельную выборку. При использовании только систематической биопсии и гистологических критериев Эпштейна (6 баллов по Глиссону, наличие 2 позитивных столбиков и выявление РПЖ в более 50% любого столбика) 28% мужчин по результатам контрольной биопсии были отнесены к категории тех, кому не подходит АН.

После проведения ПБ число таких пациентов увеличилось до 41%. В одних случаях это было связано с обнаружением дополнительных опасных злокачественных новообразований, в других (например, при наличии множества злокачественных клеток в одном биоптате) это объясняется использованием системы классификации, не учитывающей результаты ПБ.

Учитывая рост случаев с высокой оценкой риска, ПБ может использоваться для обоснования агрессивного лечения большего числа мужчин, что усугубит проблему излишнего лечения. Чтобы избежать этого нежелательного эффекта, необходимо разработать и проверить новые критерии стратификации риска, основанные на результатах ПБ. Возьмём, к примеру, пациента, которому проведена обычная биопсия и ПБ с низким объёмом компонента и оценкой 3+3 и 3+4 по шкале Глисона соответственно. ПБ в сочетании с аппаратной биопсией может быть использована для безопасного наблюдения за опухолями, которые в настоящее время считаются требующими лечения [47].

## ВКЛЮЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И ФЬЮЖН-БИОПСИИ В МОДЕЛИРОВАНИЕ РИСКОВ ПРИ РАКЕ ПРОСТАТЫ

При сравнении с образцами, полученными при радикальной простатэктомии, мпМРТ выявляет 85–95% индексных поражений и кзРПЖ [50]. Проведение прицельной фьюжн-биопсии в случае сомнительных поражений, выявленных на мпМРТ, увеличивает частоту выявления кзРПЖ на 30% [22].

Для выявления мужчин с кзРПЖ и во избежание ненужных биопсий могут применяться многомерные методы, основанные на оценке рисков [51, 52]. Для количественной оценки риска кзРПЖ был разработан калькулятор риска ERSPC. M.J. Roobol и соавт. показали, что мужчины с риском развития РПЖ, который составляет 12,5%, могут избежать 33% рутинных биопсий [52].

Хотя ПБ подозрительных поражений, выявляемых только на мпМРТ, является потенциальным методом снижения избыточного выявления незначимых опухолей, кзРПЖ может также быть не обнаружен [22, 53, 54].

В отличие от A.R. Alberts и соавт., J.P. Radtke и P.J. van Leeuwen и соавт. разработали собственные калькуляторы риска и добавили к клиническим параметрам результаты предбиопсийной мпМРТ для определения индивидуального риска развития РПЖ. Авторы использовали валидированный подход, сочетающий прицельную фьюжн-биопсию и трансперинеальную систематическую СБ в качестве эталона с одной стороны и трансперинеальное картирование, плюс прицельную 12-точечную ТРУЗИ-биопсию, — с другой [55, 56].

В результате анализа площади под ROC-кривой P.J. Van Leeuwen и соавт. продемонстрировали, что модель, объединяющая возраст, ПСА, пальцевое ректальное исследование простаты, объем простаты, результат предыдущей биопсии и балл по результатам мпМРТ по шкале Pi-RADS и Лайкерта, превзошла модель, включающую только клинические параметры, с коэффициентом дискриминации 0,90 [56].

В дополнение к модели для мужчин, не подвергавшихся биопсии, J.P. Radtke и соавт. провели внутреннюю валидацию модели риска для мужчин с предыдущей отрицательной биопсией, в которой сочетались показатели ПСА, объем простаты, пальцевое ректальное исследование простаты, возраст и оценка по результатам мпМРТ по шкале Pi-RADS и Лайкерта [55]. При сравнении с валидированным калькулятором риска по клиническим параметрам и баллу по шкале Pi-RADS эта модель превзошла оба инструмента [55]. Сравнение моделей риска, включающих результаты мпМРТ

и клинические параметры, с моделями риска, использующими только клинические параметры или оценку по шкале Pi-RADS, позволит повысить точность принятия решения о проведении биопсии у пациента с подозрением на кзРПЖ. В заключение следует отметить, что модели риска, включающие результаты мпМРТ, превосходят модели, исключающие таковые не только для мужчин перед первичной биопсией, но и для пациентов, у которых ранее были отрицательные результаты биопсии [55, 56].

Хотя выявление кзРПЖ может быть улучшено, неблагоприятные результаты мпМРТ или низкий балл по шкале Pi-RADS не могут служить основанием для отказа от биопсии в случае подозрения на РПЖ. Утверждается, что фьюжн-биопсия под контролем МРТ помогает диагностировать индолентный РПЖ. Выявление РПЖ низкого риска может повысить безопасность пациентов за счёт предотвращения ненужного лечения и повышения точности и надёжности мониторинга заболевания при отборе пациентов для АН.

## ИЗБЕЖАНИЕ ОШИБОК ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФЬЮЖН-БИОПСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Несмотря на то, что мпМРТ даёт полезную информацию для диагностики кзРПЖ, мпМРТ фьюжн-биопсия может оказаться неудачной. На сегодняшний день определены четыре потенциальных механизма возникновения ошибок:

1. злокачественные образования, невидимые на мпМРТ;
2. неправильный отбор образцов;
3. ошибка оператора;
4. внутриопуховая гетерогенность с суммой Глисона [57].

A. Muthigi и соавт. сообщили, что в 71% случаев, когда при СБ обнаруживали кзРПЖ, а при ПБ — нет, злокачественное образование находилось в пределах секстанта целевого поражения, что согласуется с результатами исследования H. Cash и соавт., которые назвали неточный отбор проб одной из основных причин неудачной фьюжн-биопсии [56, 58].

Аналогичным образом D.J. Bryk и соавт. определили сочетание ПБ и ипсилатеральной СБ как наилучшую стратегию для выявления кзРПЖ и снижения случаев выявления РПЖ низкого риска у пациентов с односторонними поражениями, обнаруженными на мпМРТ. При этом авторы использовали результаты ПБ и СБ в качестве эталона [59]. Результаты этих двух исследований свидетельствуют о том, что увеличение количества образцов, взятых из целевой области, может свести

к минимуму ошибки при выборке и определении внутриопухолевой гетерогенности. Однако F. Porziglia и соавт. обнаружили, что для точного отображения индексного поражения достаточно всего двух прицельных проб, взятых из центра поражения [60].

На эту тему требуются дополнительные исследования. Ошибки при мпМРТ фьюжн-биопсии, связанные с невидимыми новообразованиями, отрицательная прогностическая ценность которых для мпМРТ составляет 63–98%, может быть решена только с помощью проведения дополнительной СБ [61, 62]. Однако в большинстве случаев сочетания ПБ и 12-точечной СБ не обнаружено преимуществ в выявлении кзРПЖ по сравнению с проведением только лишь ПБ [22, 63].

Напротив, С.Р. Filson и соавт. обнаружили, что при комбинированном подходе удаётся выявить гораздо больше случаев кзРПЖ, чем при ПБ или СБ по отдельности [64].

Такие противоречивые результаты позволяют сделать вывод о том, что при комбинированном подходе, по сравнению с подходом, основанным только на ПБ, эффективность выявления кзРПЖ возрастает благодаря СБ, но при этом сохраняется риск обнаружения заболеваний существенно более низкого риска.

Вопрос об исключении СБ, возможно, никогда не будет полностью решён, и решение о её целесообразности должно приниматься в частном порядке в зависимости от индивидуальных показаний к биопсии и потребностей пациента.

Ещё один момент, касающийся качества и возможных причин неудачи при проведении мпМРТ фьюжн-биопсии — это сама техника выполнения процедуры.

## **ФЬУЖН-БИОПСИЯ В СОЧЕТАНИИ С МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ У МУЖЧИН, НУЖДАЮЩИХСЯ В ПОВТОРНОЙ БИОПСИИ**

Мужчины с предыдущей отрицательной биопсией и сохраняющимся подозрением на РПЖ должны находиться под постоянным наблюдением. Предварительное взятие проб снижает общую заболеваемость по сравнению с группой пациентов, не подвергавшихся биопсии. Однако проведение 12-точечной ТРУЗИ-биопсии у лиц с постоянным подозрением на РПЖ сопряжено с риском ложноотрицательных результатов. МпМРТ во многих исследованиях доказала свою эффективность в мониторинге этой группы пациентов и поэтому может быть рекомендована при повторной биопсии [1, 65].

В большинстве исследований такие пациенты были отнесены к подмножеству более крупной когорты, однако в некоторых исследованиях им уделялось особое

внимание. Так, L.A.M. Simmons и соавт. оценивали диагностическую точность мпМРТ у мужчин, нуждающихся в повторной биопсии простаты (исследование PICTURE), хотя только у 31% мужчин результаты предыдущей биопсии были отрицательными [66]. В качестве положительного результата оценка мпМРТ в 3 балла имеет чувствительность 97%, специфичность 22%, отрицательную и положительную прогностическую ценность 91% и 47% соответственно [66].

Авторы пришли к выводу, что повторной биопсии можно избежать у 14% мужчин, но с вероятностью проигнорированных 9% случаев кзРПЖ [66]. N.L. Hansen и соавт. сообщили о значительном улучшении показателей АУС при сочетании оценки по шкале Pi-RADS и плотности ПСА (0,82 против 0,85). Авторы считают, что повторной биопсии следует избегать только в случаях тревожных результатов мпМРТ и низкой плотности ПСА [67]. Опять же, вопрос о том, в каких случаях можно исключать СБ, остался невыясненным. С. Arsov и соавт. в проспективном рандомизированном исследовании сравнивали in-bore ПБ с сочетанием прицельной фьюжн-биопсии и 12-точечной ТРУЗИ-СБ. Авторы обнаружили, что СБ не показала дополнительных преимуществ в выявлении кзРПЖ [10].

Напротив, недавние работы, где сравниваются ПБ и 24- или 12-точечная СБ, свидетельствуют о том, что при ПБ не удаётся обнаружить значительное количество случаев кзРПЖ [67].

## **ФЬУЖН-БИОПСИЯ В СОЧЕТАНИИ С МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИЕЙ У МУЖЧИН, НАХОДЯЩИХСЯ ПОД АКТИВНЫМ НАБЛЮДЕНИЕМ**

Ещё одна важная категория пациентов — это мужчины с РПЖ, которые могут участвовать в программах АН. Правильная оценка риска потенциально менее серьёзных заболеваний имеет большое значение. МпМРТ в сочетании с фьюжн-биопсией может помочь при первоначальном скрининге кандидатов на АН и мониторинге развития заболевания. В исследовании J.P. Radtke и соавт. (n=149) сравнивались результаты тех пациентов, у которых первоначальное проведение мпМРТ и фьюжн-биопсии до АН привело к значительному снижению частоты случаев назначения АН (20% против 48%) в течение последующих 2 лет наблюдения и тех, кто был отобран для АН на основании результатов 12-точечной ТРУЗИ-биопсии [68].

Эти выводы подтверждаются данными D.R. Henderson и соавт., которые в проспективном исследовании показали, что измеряемый коэффициент диффузии служит

хорошим маркером при отборе пациентов для проведения АН, поскольку низкое значение измеряемого коэффициента диффузии сопряжено с более быстрым развитием патологии [69]. В некоторых недавних исследованиях изучалась эффективность мпМРТ и фьюжн-биопсии при мониторинге прогрессирующего заболевания. Большинство из них показали, что мпМРТ достаточно точно предсказывает вероятность клинического прогрессирования и что пациенты со стабильными результатами мпМРТ имеют низкую вероятность развития заболевания [70–72].

Включение клинических критериев в процесс принятия решения, по-видимому, является преимуществом при отборе пациентов для проведения АН. С. Arsov и соавт. обнаружили, что в когорте из 210 мужчин, не имевших признаков развития заболеваемости на исходном уровне, проводилась подтверждающая биопсия в случаях, когда мпМРТ не вызывала подозрений и плотность ПСА составляла <0,15 нг/мл. Авторы полагают, что у таких пациентов следует избегать последующей биопсии [10]. Однако вопрос о том, достаточно ли будет при последующем наблюдении проведения фьюжн-биопсии, ограничивающейся лишь видимыми на мпМРТ поражениями, всё ещё является предметом дискуссий. X. Meng и Т.Р. Frye и соавт. показали, что при комбинированном подходе с использованием сатурационной и прицельной мпМРТ фьюжн-биопсии во время периода наблюдения, при ПБ обнаруживается значительно больше новообразований, чем при СБ, что подтверждает обоснованность отказа от СБ [53, 70].

Напротив, G.N. Tran и P. Recabal и соавт. обнаружили, что значительная часть опухолей более высокой степени злокачественности может быть диагностирована только с помощью СБ, что указывает на необходимость проведения дополнительной СБ [71, 72]. Эти противоречивые результаты можно отчасти объяснить различиями в параметрах исследования, таких как медиана ПБ и количество положительных биоптатов, обнаруживаемых при СБ. Однако авторы также подчёркивают необходимость дополнительного изучения долгосрочных результатов, проведения серийной мпМРТ вместо повторных биопсий и возможных последующих биопсий по результатам мпМРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прицельная МРТ-биопсия улучшает качество гистологических результатов по сравнению с другими подходами, при этом правильно выявляется около 90% значимых индексных поражений. Систематическая 12-точечная ТРУЗИ-биопсия по-прежнему широко

используется, несмотря на ограниченную чувствительность при клиническом выявлении кзРПЖ. Биопсия с МРТ-наведением обеспечивает более высокую частоту выявления кзРПЖ и увеличивает процент положительных биоптатов.

Хотя в настоящее время эти виды биопсии применяются у пациентов, у которых сохраняется высокое клиническое подозрение на РПЖ, несмотря на отрицательный результат систематической ТРУЗИ-биопсии, с ростом использования предварительной диагностической МРТ ожидается, что эти подходы заменят стандартную систематическую биопсию.

Правильное стадирование позволяет выбрать оптимальные варианты лечения, в том числе фокальную терапию, адекватно оценить дальнейшие перспективы и снизить частоту повторных биопсий, затраты и количество осложнений. Кроме того, очень важно стандартизировать технику проведения биопсии и совершенствовать технику совмещения изображений, что позволит уменьшить количество ошибок при оценке объёма опухоли. В предоперационной фазе мпМРТ может помочь в планировании первоначальной хирургической стратегии при необходимости проведения радикальной простатэктомии, что способствует принятию правильных клинических решений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and

Local Treatment with Curative Intent // Eur Urol. 2017. Vol. 71, N 4. P. 618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003

2. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Truong H., et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy // *Eur Urol*. 2013. Vol. 64, N 5. P. 713–719. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.059
3. Bjurlin M.A., Meng X., Le Nobin J., et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment // *J Urol*. 2014. Vol. 192, N 3. P. 648–658. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.117
4. [WITHDRAWN] Prostate cancer risk management programme (PCRMP): benefits and risks of PSA testing (guidance) [Internet]. UK : Public Health England, 2016. Доступ по ссылке: <https://www.gov.uk/government/publications/prostate-cancer-risk-management-programme-psa-test-benefits-and-risks>
5. Hamoen E.H.J., de Rooij M., Witjes J.A., Barentsz J.O., Rovers M.M. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis // *Eur Urol*. 2015. Vol. 67, N 6. P. 1112–1121. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.033
6. Ventrella E., Eusebi L., Carpagnano F.A., et al. Multiparametric MRI of Prostate Cancer: Recent Advances // *Curr Radiol Rep*. 2020. Vol. 8. doi: 10.1007/s40134-020-00363-1
7. Portalez D., Mozer P., Cornud F., et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients // *Eur Urol*. 2012. Vol. 62, N 6. P. 986–996. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.044
8. Kuru T.H., Roethke M.C., Rieker P., et al. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate // *BJU Int*. 2013. Vol. 112, N 8. P. 1080–1087. doi: 10.1111/bju.12259
9. Carpagnano F., Eusebi L., Tupputi U., et al. Multiparametric MRI: Local Staging of Prostate Cancer. *Current Radiology Reports*. 2020. Vol. 8. doi: 10.1007/s40134-020-00374-y
10. Arsov C., Rabenalt R., Blondin D., et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies // *Eur Urol*. 2015. Vol. 68, N 4. P. 713–720. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.008
11. Hambrook T., Somford D.M., Hoeks C., et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen // *J Urol*. 2010. Vol. 183, N 2. P. 520–527. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.022
12. Tyson M.D., Arora S.S., Scarpato K.R., Barocas D. Magnetic resonance-ultrasound fusion prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer // *Urol Oncol*. 2016. Vol. 34, N 7. P. 326–332. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.03.005
13. Wolters T., Montironi R., Mazzucchelli R., et al. Comparison of incidentally detected prostate cancer with screen-detected prostate cancer treated by prostatectomy // *Prostate*. 2012. Vol. 72, N 1. P. 108–115. doi: 10.1002/pros.21415
14. Moore C.M., Robertson N.L., Arsanious N., et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review // *Eur Urol*. 2013. Vol. 63, N 1. P. 125–140. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.004
15. Puech P., Rouvière O., Renard-Penna R., et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy — prospective multicenter study // *Radiology*. 2013. Vol. 268, N 2. P. 461–469. doi: 10.1148/radiol.13121501
16. Labanaris A.P., Engelhard K., Zugor V., Nützel R., Kühn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010. Vol. 13, N 1. P. 65–70. doi: 10.1038/pcan.2009.41
17. Williams I.S., McVey A., Perera S., et al. Modern paradigms for prostate cancer detection and management // *Med J Aust*. 2022. Vol. 217, N 8. P. 424–433. doi: 10.5694/mja2.51722
18. Haffner J., Lemaitre L., Puech P., et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection // *BJU Int*. 2011. Vol. 108, N 8 Pt 2. P. E171–E178. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10112.x
19. Labanaris A.P., Zugor V., Smiszek R., et al. Guided e-MRI prostate biopsy can solve the discordance between Gleason score biopsy and radical prostatectomy pathology // *Magn Reson Imaging*. 2010. Vol. 28, N 7. P. 943–946. doi: 10.1016/j.mri.2010.03.041
20. Stephenson S.K., Chang E.K., Marks L.S. Screening and detection advances in magnetic resonance image-guided prostate biopsy // *Urol Clin North Am*. 2014. Vol. 41, N 2. P. 315–326. doi: 10.1016/j.ucl.2014.01.007
21. Vourganti S., Rastinehad A., Yerram N., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies // *J Urol*. 2012. Vol. 188, N 6. P. 2152–2157. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.025
22. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Turkbey B., et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer // *JAMA*. 2015. Vol. 313, N 4. P. 390–397. doi: 10.1001/jama.2014.17942
23. Quentin M., Schimmöller L., Arsov C., et al. 3-T in-bore MR-guided prostate biopsy based on a scoring system for target lesions characterization // *Acta Radiol*. 2013. Vol. 54, N 10. P. 1224–1229. doi: 10.1177/0284185113492972
24. Hoeks C.M., Schouten M.G., Bomers J.G., et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers // *Eur Urol*. 2012. Vol. 62, N 5. P. 902–909. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.047
25. Marks L., Young S., Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy // *Curr Opin Urol*. 2013. Vol. 23, N 1. P. 43–50. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835ad3ee
26. Monni F., Fontanella P., Grasso A., et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: a systematic review // *Minerva Urol Nefrol*. 2017. Vol. 69, N 6. P. 567–578. doi: 10.23736/S0393-2249.17.02819-3

- 27.** Schlaier J.R., Warnat J., Dorenbeck U., et al. Image fusion of MR images and real-time ultrasonography: evaluation of fusion accuracy combining two commercial instruments, a neuronavigation system and a ultrasound system // *Acta Neurochir (Wien)*. 2004. Vol. 146, N 3. P. 271–276. doi: 10.1007/s00701-003-0155-6
- 28.** Pokorny M.R., de Rooij M., Duncan E., et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies // *Eur Urol*. 2014. Vol. 66, N 1. P. 22–29. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.002
- 29.** Kuru T.H., Roethke M.C., Seidenader J., et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer // *J Urol*. 2013. Vol. 190, N 4. P. 1380–1386. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.043
- 30.** Serefoglu E.C., Altinova S., Ugras N.S., et al. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? // *Can Urol Assoc J*. 2013. Vol. 7, N 5-6. P. E293–E298. doi: 10.5489/cuaj.11224
- 31.** Baco E., Ukimura O., Rud E., et al. Magnetic resonance imaging-transectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients // *Eur Urol*. 2015. Vol. 67, N 4. P. 787–794. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.077
- 32.** Cerantola Y., Dragomir A., Tanguay S., et al. Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer // *Urol Oncol*. 2016. Vol. 34, N 3. P. 119.e1–119.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.09.010
- 33.** Delongchamps N.B., Peyromaure M., Schull A., et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies // *J Urol*. 2013. Vol. 189, N 2. P. 493–499. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.195
- 34.** Bax J., Cool D., Gardi L., et al. Mechanically assisted 3D ultrasound guided prostate biopsy system // *Med Phys*. 2008. Vol. 35, N 12. P. 5397–5410. doi: 10.1118/1.3002415
- 35.** US Preventive Services Task Force; Grossman D.C., Curry S.J., et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. 2018. Vol. 319, N 18. P. 1901–1913. Erratum in: *JAMA*. 2018. Vol. 319, N 23. P. 2443. doi: 10.1001/jama.2018.3710
- 36.** 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. Vol. 68, N 3. P. 354–360. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.006
- 37.** Engler J., Dahlhaus A., Güthlin C. The readiness of German GPs to recommend and conduct cancer screening is associated with patient-physician gender concordance. Results of a survey // *Eur J Gen Pract*. 2017. Vol. 23, N 1. P. 11–19. doi: 10.1080/13814788.2016.1240166
- 38.** Nordström T., Aly M., Clements M.S., et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, Despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011 // *Eur Urol*. 2013. Vol. 63, N 3. P. 419–425. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.001
- 39.** Van Poppel H., Roobol M.J., Chapple C.R., et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021 // *Eur Urol*. 2021. Vol. 80, N 6. P. 703–711. doi: 10.1016/j.eururo.2021.07.024
- 40.** Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E., 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. Vol. 79, N 2. P. 243–262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
- 41.** Collen S., Van Poppel H. Early detection and diagnosis of prostate cancer in well informed men: the way forward for Europe // *Belg J Med Oncol*. 2020. Vol. 14. P. 321–326.
- 42.** Louie K.S., Seigneurin A., Cathcart P., Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis // *Ann Oncol*. 2015. Vol. 26, N 5. P. 848–864. doi: 10.1093/annonc/mdu525
- 43.** Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10071. P. 815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
- 44.** Alberts A.R., Schoots I.G., Bokhorst L.P., et al. Characteristics of Prostate Cancer Found at Fifth Screening in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam: Can We Selectively Detect High-grade Prostate Cancer with Upfront Multivariable Risk Stratification and Magnetic Resonance Imaging? // *Eur Urol*. 2018. Vol. 73, N 3. P. 343–350. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.019
- 45.** Palsdottir T., Nordstrom T., Karlsson A., et al. The impact of different prostate-specific antigen (PSA) testing intervals on Gleason score at diagnosis and the risk of experiencing false-positive biopsy recommendations: a population-based cohort study // *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, N 3. P. e027958. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027958
- 46.** Wynants L., van Smeden M., McLernon D.J., et al. Three myths about risk thresholds for prediction models // *BMC Med*. 2019. Vol. 17, N 1. P. 192. doi: 10.1186/s12916-019-1425-3
- 47.** Sonn G.A., Margolis D.J., Marks L.S. Target detection: magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy // *Urol Oncol*. 2014. Vol. 32, N 6. P. 903–911. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.006
- 48.** Sonn G.A., Natarajan S., Margolis D.J., et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device // *J Urol*. 2013. Vol. 189, N 1. P. 86–91. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.095
- 49.** Robertson N.L., Hu Y., Ahmed H.U., et al. Prostate cancer risk inflation as a consequence of image-targeted biopsy of the prostate: a computer simulation study // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65, N 3. P. 628–634. doi: 10.1016/j.eururo.2012.12.057
- 50.** Radtke J.P., Schwab C., Wolf M.B., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and MRI — transrectal ultrasound fusion biopsy for index tumor detection: correlation with radical prostatectomy specimen // *Eur Urol*. 2016. Vol. 70. P. 846–853. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.052

- 51.** Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up // *Lancet*. 2014. Vol. 384, N 9959. P. 2027–2035. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0
- 52.** Roobol M.J., Steyerberg E.W., Kranse R., et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer // *Eur Urol*. 2010. Vol. 57, N 1. P. 79–85. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.025
- 53.** Meng X., Rosenkrantz A.B., Mendhiratta N., et al. Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI), Biopsy Indication, and MRI-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Outcomes // *Eur Urol*. 2016. Vol. 69, N 3. P. 512–517. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.005
- 54.** Vargas H.A., Hötter A.M., Goldman D.A., et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference // *Eur Radiol*. 2016. Vol. 26, N 6. P. 1606–1612. doi: 10.1007/s00330-015-4015-6
- 55.** Radtke J.P., Wiesenfarth M., Kesch C., et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer—Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies // *Eur Urol*. 2017. Vol. 72, N 6. P. 888–896. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.039
- 56.** van Leeuwen P.J., Hayen A., Thompson J.E., et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy // *BJU Int*. 2017. Vol. 120, N 6. P. 774–781. doi: 10.1111/bju.13814
- 57.** Muthigi A., George A.K., Sidana A., et al. Missing the Mark: Prostate Cancer Upgrading by Systematic Biopsy over Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy // *J Urol*. 2017. Vol. 197, N 2. P. 327–334. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.097
- 58.** Cash H., Günzel K., Maxeiner A., et al. Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure // *BJU Int*. 2016. Vol. 118, N 1. P. 35–43. doi: 10.1111/bju.13327
- 59.** Bryk D.J., Llukani E., Taneja S.S., et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy // *Urology*. 2017. Vol. 102. P. 178–182. doi: 10.1016/j.urology.2016.11.017
- 60.** Porpiglia F., De Luca S., Passera R., et al. Multiparametric Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Number and Spatial Distribution of Cores for Better Index Tumor Detection and Characterization // *J Urol*. 2017. Vol. 198, N 1. P. 58–64. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.036
- 61.** Fütterer J.J., Briganti A., De Visschere P., et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature // *Eur Urol*. 2015. Vol. 68, N 6. P. 1045–1053. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.013
- 62.** Thompson J.E., Moses D., Shnier R., et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study // *J Urol*. 2014. Vol. 192, N 1. P. 67–74. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.014
- 63.** Delongchamps N.B., Portalez D., Bruguère E., et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer? // *J Urol*. 2016. Vol. 196, N 4. P. 1069–1075. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.003
- 64.** Filson C.P., Natarajan S., Margolis D.J., et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies // *Cancer*. 2016. Vol. 122, N 6. P. 884–892. doi: 10.1002/cncr.29874
- 65.** Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P., et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR // *J Urol*. 2016. Vol. 196, N 6. P. 1613–1618. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.079
- 66.** Simmons L.A.M., Kanthabalan A., Arya M., et al. The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy // *Br J Cancer*. 2017. Vol. 116, N 9. P. 1159–1165. doi: 10.1038/bjc.2017.57
- 67.** Hansen N.L., Kesch C., Barrett T., et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy // *BJU Int*. 2017. Vol. 120, N 5. P. 631–638. doi: 10.1111/bju.13711
- 68.** Radtke J.P., Kuru T.H., Bonekamp D., et al. Further reduction of disqualification rates by additional MRI-targeted biopsy with transperineal saturation biopsy compared with standard 12-core systematic biopsies for the selection of prostate cancer patients for active surveillance // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016. Vol. 19, N 3. P. 283–291. doi: 10.1038/pcan.2016.16
- 69.** Henderson D.R., de Souza N.M., Thomas K., et al. Nine-year Follow-up for a Study of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in a Prospective Prostate Cancer Active Surveillance Cohort // *Eur Urol*. 2016. Vol. 69, N 6. P. 1028–1033. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.010
- 70.** Frye T.P., George A.K., Kilchevsky A., et al. Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Fusion Biopsy to Detect Progression in Patients with Existing Lesions on Active Surveillance for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer // *J Urol*. 2017. Vol. 197, N 3 Pt 1. P. 640–646. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.109
- 71.** Recabal P., Assel M., Sjöberg D.D., et al. The Efficacy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Risk Classification for Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance // *J Urol*. 2016. Vol. 196, N 2. P. 374–381. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.084
- 72.** Tran G.N., Leapman M.S., Nguyen H.G., et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy During Prostate Cancer Active Surveillance // *Eur Urol*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 275–281. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.023

## REFERENCES

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003
2. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Truong H, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol*. 2013;64(5):713–719. doi: 10.1016/j.eururo.2013.05.059
3. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *J Urol*. 2014;192(3):648–658. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.117
4. [WITHDRAWN] Prostate cancer risk management programme (PCRMP): benefits and risks of PSA testing (guidance) [Internet]. UK: Public Health England; 2016. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/prostate-cancer-risk-management-programme-psa-test-benefits-and-risks>
5. Hamoen EHJ, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67(6):1112–1121. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.033
6. Ventrella E, Eusebi L, Carpagnano FA, et al. Multiparametric MRI of Prostate Cancer: Recent Advances. *Curr Radiol Rep*. 2020;8. doi: 10.1007/s40134-020-00363-1
7. Portalez D, Mozer P, Cornud F, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *Eur Urol*. 2012;62(6):986–996. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.044
8. Kuru TH, Roethke MC, Rieker P, et al. Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate. *BJU Int*. 2013;112(8):1080–1087. doi: 10.1111/bju.12259
9. Carpagnano F, Eusebi L, Tupputi U, et al. Multiparametric MRI: Local Staging of Prostate Cancer. *Current Radiology Reports*. 2020;8. doi: 10.1007/s40134-020-00374-y
10. Arsov C, Rabenalt R, Blondin D, et al. Prospective randomized trial comparing magnetic resonance imaging (MRI)-guided in-bore biopsy to MRI-ultrasound fusion and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol*. 2015;68(4):713–720. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.008
11. Hambrook T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol*. 2010;183(2):520–527. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.022
12. Tyson MD, Arora SS, Scarpato KR, Barocas D. Magnetic resonance-ultrasound fusion prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2016;34(7):326–332. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.03.005
13. Wolters T, Montironi R, Mazzucchelli R, et al. Comparison of incidentally detected prostate cancer with screen-detected prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate*. 2012;72(1):108–115. doi: 10.1002/pros.21415
14. Moore CM, Robertson NL, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol*. 2013;63(1):125–140. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.004
15. Puech P, Rouvière O, Renard-Penna R, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy — prospective multicenter study. *Radiology*. 2013;268(2):461–469. doi: 10.1148/radiol.13121501
16. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, Nützel R, Kühn R. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(1):65–70. doi: 10.1038/pcan.2009.41
17. Williams IS, McVey A, Perera S, et al. Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Med J Aust*. 2022;217(8):424–433. doi: 10.5694/mja2.51722
18. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int*. 2011;108(8 Pt 2):E171–E178. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10112.x
19. Labanaris AP, Zugor V, Smiszek R, et al. Guided e-MRI prostate biopsy can solve the discordance between Gleason score biopsy and radical prostatectomy pathology. *Magn Reson Imaging*. 2010;28(7):943–946. doi: 10.1016/j.mri.2010.03.041
20. Stephenson SK, Chang EK, Marks LS. Screening and detection advances in magnetic resonance image-guided prostate biopsy. *Urol Clin North Am*. 2014;41(2):315–326. doi: 10.1016/j.ucl.2014.01.007
21. Vourganti S, Rastinehad A, Yerram N, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol*. 2012;188(6):2152–2157. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.025
22. Siddiqui MM, Rais-Bahrami S, Turkbey B, et al. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer. *JAMA*. 2015;313(4):390–397. doi: 10.1001/jama.2014.17942
23. Quentin M, Schimmöller L, Arsov C, et al. 3-T in-bore MR-guided prostate biopsy based on a scoring system for target lesions characterization. *Acta Radiol*. 2013;54(10):1224–1229. doi: 10.1177/0284185113492972
24. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol*. 2012;62(5):902–909. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.047

25. Marks L, Young S, Natarajan S. MRI-ultrasound fusion for guidance of targeted prostate biopsy. *Curr Opin Urol*. 2013;23(1):43–50. doi: 10.1097/MOU.0b013e32835ad3ee
26. Monni F, Fontanella P, Grasso A, et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol*. 2017;69(6):567–578. doi: 10.23736/S0393-2249.17.02819-3
27. Schlaier JR, Warnat J, Dorenbeck U, et al. Image fusion of MR images and real-time ultrasonography: evaluation of fusion accuracy combining two commercial instruments, a neuronavigation system and a ultrasound system. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004;146(3):271–276. doi: 10.1007/s00701-003-0155-6
28. Pokorný MR, de Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol*. 2014;66(1):22–29. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.002
29. Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol*. 2013;190(4):1380–1386. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.043
30. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, et al. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(5-6):E293–E298. doi: 10.5489/cuaj.11224
31. Baco E, Ukimura O, Rud E, et al. Magnetic resonance imaging-transrectal ultrasound image-fusion biopsies accurately characterize the index tumor: correlation with step-sectioned radical prostatectomy specimens in 135 patients. *Eur Urol*. 2015;67(4):787–794. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.077
32. Cerantola Y, Dragomir A, Tanguay S, et al. Cost-effectiveness of multiparametric magnetic resonance imaging and targeted biopsy in diagnosing prostate cancer. *Urol Oncol*. 2016;34(3):119.e1–119.e9. doi: 10.1016/j.urolonc.2015.09.010
33. Delongchamps NB, Peyromaure M, Schull A, et al. Prebiopsy magnetic resonance imaging and prostate cancer detection: comparison of random and targeted biopsies. *J Urol*. 2013;189(2):493–499. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.195
34. Bax J, Cool D, Gardi L, et al. Mechanically assisted 3D ultrasound guided prostate biopsy system. *Med Phys*. 2008;35(12):5397–5410. doi: 10.1118/1.3002415
35. US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(18):1901–1913. Erratum in: *JAMA*. 2018;319(23):2443. doi: 10.1001/jama.2018.3710
36. 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;68(3):354–360. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.006
37. Engler J, Dahlhaus A, Gütthlin C. The readiness of German GPs to recommend and conduct cancer screening is associated with patient-physician gender concordance. Results of a survey. *Eur J Gen Pract*. 2017;23(1):11–19. doi: 10.1080/13814788.2016.1240166
38. Nordström T, Aly M, Clements MS, et al. Prostate-specific antigen (PSA) testing is prevalent and increasing in Stockholm County, Sweden, Despite no recommendations for PSA screening: results from a population-based study, 2003–2011. *Eur Urol*. 2013;63(3):419–425. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.001
39. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol*. 2021;80(6):703–711. doi: 10.1016/j.eururo.2021.07.024
40. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, 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;79(2):243–262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
41. Collen S, Van Poppel H. Early detection and diagnosis of prostate cancer in well informed men: the way forward for Europe. *Belg J Med Oncol*. 2020;14:321–326.
42. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(5):848–864. doi: 10.1093/annonc/mdu525
43. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389(10071):815–822. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1
44. Alberts AR, Schoots IG, Bokhorst LP, et al. Characteristics of Prostate Cancer Found at Fifth Screening in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Rotterdam: Can We Selectively Detect High-grade Prostate Cancer with Upfront Multivariable Risk Stratification and Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*. 2018;73(3):343–350. doi: 10.1016/j.eururo.2017.06.019
45. Palsdottir T, Nordstrom T, Karlsson A, et al. The impact of different prostate-specific antigen (PSA) testing intervals on Gleason score at diagnosis and the risk of experiencing false-positive biopsy recommendations: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e027958. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027958
46. Wynants L, van Smeden M, McLernon DJ, et al. Three myths about risk thresholds for prediction models. *BMC Med*. 2019;17(1):192. doi: 10.1186/s12916-019-1425-3
47. Sonn GA, Margolis DJ, Marks LS. Target detection: magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Urol Oncol*. 2014;32(6):903–911. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.006
48. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol*. 2013;189(1):86–91. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.095
49. Robertson NL, Hu Y, Ahmed HU, et al. Prostate cancer risk inflation as a consequence of image-targeted biopsy of the prostate: a computer simulation study. *Eur Urol*. 2014;65(3):628–634. doi: 10.1016/j.eururo.2012.12.057
50. Radtke JP, Schwab C, Wolf MB, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) and MRI — transrectal ultrasound fusion biopsy for index tumor detection: correlation

- with radical prostatectomy specimen. *Eur Urol.* 2016;70:846–853. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.052
- 51.** Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014;384(9959):2027–2035. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0
- 52.** Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(1):79–85. doi: 10.1016/j.eururo.2009.08.025
- 53.** Meng X, Rosenkrantz AB, Mendhiratta N, et al. Relationship Between Prebiopsy Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (MRI), Biopsy Indication, and MRI-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy Outcomes. *Eur Urol.* 2016;69(3):512–517. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.005
- 54.** Vargas HA, Hötter AM, Goldman DA, et al. Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference. *Eur Radiol.* 2016;26(6):1606–1612. doi: 10.1007/s00330-015-4015-6
- 55.** Radtke JP, Wiesenfarth M, Kesch C, et al. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer—Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies. *Eur Urol.* 2017;72(6):888–896. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.039
- 56.** van Leeuwen PJ, Hayen A, Thompson JE, et al. A multiparametric magnetic resonance imaging-based risk model to determine the risk of significant prostate cancer prior to biopsy. *BJU Int.* 2017;120(6):774–781. doi: 10.1111/bju.13814
- 57.** Muthigi A, George AK, Sidana A, et al. Missing the Mark: Prostate Cancer Upgrading by Systematic Biopsy over Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Biopsy. *J Urol.* 2017;197(2):327–334. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.097
- 58.** Cash H, Günzel K, Maxeiner A, et al. Prostate cancer detection on transrectal ultrasonography-guided random biopsy despite negative real-time magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion-guided targeted biopsy: reasons for targeted biopsy failure. *BJU Int.* 2016;118(1):35–43. doi: 10.1111/bju.13327
- 59.** Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, et al. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology.* 2017;102:178–182. doi: 10.1016/j.urology.2016.11.017
- 60.** Porpiglia F, De Luca S, Passera R, et al. Multiparametric Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Prostate Biopsy: Number and Spatial Distribution of Cores for Better Index Tumor Detection and Characterization. *J Urol.* 2017;198(1):58–64. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.036
- 61.** Fütterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2015;68(6):1045–1053. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.013
- 62.** Thompson JE, Moses D, Shnier R, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging guided diagnostic biopsy detects significant prostate cancer and could reduce unnecessary biopsies and over detection: a prospective study. *J Urol.* 2014;192(1):67–74. doi: 10.1016/j.juro.2014.01.014
- 63.** Delongchamps NB, Portalez D, Bruguière E, et al. Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;196(4):1069–1075. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.003
- 64.** Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016;122(6):884–892. doi: 10.1002/cncr.29874
- 65.** Rosenkrantz AB, Verma S, Choyke P, et al. Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol.* 2016;196(6):1613–1618. doi: 10.1016/j.juro.2016.06.079
- 66.** Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, et al. The PICTURE study: diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1159–1165. doi: 10.1038/bjc.2017.57
- 67.** Hansen NL, Kesch C, Barrett T, et al. Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int.* 2017;120(5):631–638. doi: 10.1111/bju.13711
- 68.** Radtke JP, Kuru TH, Bonekamp D, et al. Further reduction of disqualification rates by additional MRI-targeted biopsy with transperineal saturation biopsy compared with standard 12-core systematic biopsies for the selection of prostate cancer patients for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(3):283–291. doi: 10.1038/pcan.2016.16
- 69.** Henderson DR, de Souza NM, Thomas K, et al. Nine-year Follow-up for a Study of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in a Prospective Prostate Cancer Active Surveillance Cohort. *Eur Urol.* 2016;69(6):1028–1033. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.010
- 70.** Frye TP, George AK, Kilchevsky A, et al. Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Fusion Biopsy to Detect Progression in Patients with Existing Lesions on Active Surveillance for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2017;197(3 Pt 1):640–646. doi: 10.1016/j.juro.2016.08.109
- 71.** Recabal P, Assel M, Sjöberg DD, et al. The Efficacy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Risk Classification for Patients with Prostate Cancer on Active Surveillance. *J Urol.* 2016;196(2):374–381. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.084
- 72.** Tran GN, Leapman MS, Nguyen HG, et al. Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Biopsy During Prostate Cancer Active Surveillance. *Eur Urol.* 2017;72(2):275–281. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.023

## ОБ АВТОРАХ

\* **Giuseppe Guglielmi**, MD, Professor;  
ORCID: 0000-0002-4325-8330;  
e-mail: giuseppe.guglielmi@unifg.it

**Valentina Testini**, MD;  
ORCID: 0000-0003-1231-5213;  
e-mail: testinivalentina@gmail.com

**Laura Eusebi**, MD;  
ORCID: 0000-0002-4172-5126;  
e-mail: lauraeu@virgilio.it

**Francesco Saverio Guerra**, MD;  
ORCID: 0000-0003-3923-3429;  
e-mail: francesco.rino@gmail.com

**Willy Giannubilo**, MD;  
e-mail: willygiannubilo@virgilio.it

**Manuel Di Biase**, MD;  
e-mail: manuel.dibiase@ospedale.perugia.it

**Annunziata Russo**, MD;  
ORCID: 0000-0002-4643-4280;  
e-mail: tittyrusso-23@libero.it

## AUTHORS' INFO

\* **Giuseppe Guglielmi**, MD, Professor;  
ORCID: 0000-0002-4325-8330;  
e-mail: giuseppe.guglielmi@unifg.it

**Valentina Testini**, MD;  
ORCID: 0000-0003-1231-5213;  
e-mail: testinivalentina@gmail.com

**Laura Eusebi**, MD;  
ORCID: 0000-0002-4172-5126;  
e-mail: lauraeu@virgilio.it

**Francesco Saverio Guerra**, MD;  
ORCID: 0000-0003-3923-3429;  
e-mail: francesco.rino@gmail.com

**Willy Giannubilo**, MD;  
e-mail: willygiannubilo@virgilio.it

**Manuel Di Biase**, MD;  
e-mail: manuel.dibiase@ospedale.perugia.it

**Annunziata Russo**, MD;  
ORCID: 0000-0002-4643-4280;  
e-mail: tittyrusso-23@libero.it

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author