

Роль мультипараметрической МРТ в выявлении и локализации раннего рака предстательной железы

Г.И. Ахвердиева^{1,2}, Э.Б. Санай¹, В.О. Панов^{1,2,3}, И.Е. Тюрин^{1,2},
И.Л. Губский², Б.Ш. Камолов¹, А.В. Хачатурян¹

¹ НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН;

² Кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики РМАПО;

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Контакты: Гюля Ильгаровна Ахвердиева doctor_gulya@mail.ru

Проведена оценка эффективности диагностики рака предстательной железы (РПЖ) с применением метода мультипараметрической магнитно-резонансной томографии. В отличие от большинства работ по схожей тематике в данном исследовании дается объективная оценка с использованием метода статистического анализа – бинарной логистической регрессии. Использовались данные о 166 пациентах, в том числе первичные (с подозрением на РПЖ), с установленным диагнозом РПЖ, с отрицательной биопсией в анамнезе и с подозрением на рецидив РПЖ. Части пациентов была выполнена прицельная биопсия, результаты которой затем использовались в статистической обработке. Данные чувствительности, специфичности и общей точности метода по созданной модели бинарной логистической регрессии при разделительном значении равном 0,625 составили 75,0; 85,2 и 79,7 % соответственно. Также была оценена эффективность диффузионно взвешенных изображений (ДВИ) с различной степенью взвешенности по диффузии молекул воды (b-фактор) на магнитно-резонансных (МР) томографах с различной индукцией магнитного поля (1,5 и 3 Тл). Статистически достоверных различий в нормированной абсолютной интенсивности сигнала (относительно контралатерального участка железы) на ДВИ с фактором $b = 1000$ и $b = 2000$ между МР-томографами с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл не выявлено.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, диффузионно взвешенное изображение, динамическое контрастирование, бинарная логистическая регрессия

Role of multiparametric MRI in the detection and localization of early-stage prostate cancer

G.I. Akhverdiev^{1,2}, E.B. Sanai¹, V.O. Panov^{1,2,3}, I.E. Tyurin^{1,2}, I.L. Gubsky², B.Sh. Kamolov¹, A.V. Khachatryan¹

¹Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Radiodiagnosis, Radiotherapy, and Medical Physics, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The efficiency of prostate cancer (PC) diagnosis using multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) was evaluated. Unlike most of investigations of the similar problem, this trial provides an objective assessment applying the method of statistical analysis - binary logistic regression. It used data on 166 patients, including primary patients (with suspected PC), as well as patients with the established diagnosis of PC, those with a history of negative biopsy, and those with suspected recurrent PC. Some patients underwent target biopsy, the results of which were then employed for statistical processing. The data of the analysis showed that the sensitivity, specificity, and total accuracy of the method using the created model of binary logistic regression at the separation value of 0.625 were 75.0, 85.2, and 79.7%, respectively. The efficiency of diffusion-weighted images (DWI) with varying weighing degree by water molecule diffusion (b factor) on MRI systems with different magnetic field strength (1.5 and 3 Tesla) was also evaluated. There were no statistically significant differences in normalized absolute signal intensity as to the contralateral gland portion) in DWI with b factors of 1000 and 2000 between the MRI systems with a magnetic field strength of 1.5 and 3.0 Tesla.

Key words: prostate cancer, recurrence, multiparametric magnetic resonance imaging, diffusion-weighted image, dynamic contrast ratio, binary logistic regression

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является актуальной проблемой здравоохранения. По уровню смертности среди мужчин заболевание стоит на 2-м месте [1]. В Российской Федерации в 2004 г. РПЖ составлял до 6,9 % всех злокачественных новообразований и занимал 4-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения [2].

В зависимости от стадии процесса лечение может быть различно (хирургическая и лучевая терапия (ЛТ), а также последующий мониторинг результатов) [3]. В связи с этим своевременная верификация диагноза очень важна.

В настоящее время обязательным условием постановки диагноза РПЖ на ранней стадии, когда процесс локализован в ткани предстательной железы (ПЖ), является

гистологическое подтверждение диагноза с помощью биопсии ПЖ. Наиболее часто используются схемы биопсии, которые включают взятие 10–12 биоптатов из стандартных точек под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) [4, 5]. Широко распространенные методы диагностики, такие как ТРУЗИ, компьютерная томография (КТ) с искусственным контрастированием и рутинная магнитно-резонансная томография (МРТ) с получением T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ) магнитно-резонансных (МР) томограмм играют незначительную роль в выявлении точной локализации злокачественных опухолей при их росте в пределах ПЖ и в выборе конкретных областей, из которых следует брать биоптаты прежде всего [6–8].

По мнению ряда авторов, большей чувствительностью в выявлении локализации узлов раннего РПЖ обладает ТРУЗИ с использованием энергетического доплера и особенно контрастных агентов для ультразвукового исследования (УЗИ) [9–11], однако последние не сертифицированы для применения в России.

Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) является относительно новым методом для оценки раннего поражения, и все еще остаются вопросы, касающиеся ее роли в обнаружении, уточнении локализации и определении стадии РПЖ. Нормальная МР-анатомия органов малого таза у мужчин хорошо изученной областью [12–14]. Данные МРТ все чаще становятся определяющими при отборе пациентов с РПЖ для радикального хирургического лечения [15].

Проведение МРТ особенно актуально при отрицательных результатах биопсии РПЖ под контролем ТРУЗИ, особенно когда опухоль находится в передних отделах ПЖ [16]. Применение МРТ ПЖ перед проведением биопсии является важным этапом, так как позволяет ограничиться выполнением прицельной биопсии [17].

Уже более 20 лет ведутся дискуссии о целесообразности использования методов МРТ в долечевом стадировании РПЖ [17–20], при том что исследования точности стадирования РПЖ с помощью динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ) показали высокую общую точность метода – 78–80 % [21], особенно надежного в диагностике РПЖ с распространением за пределы капсулы ПЖ, когда наличие рака не вызывает сомнения. Уже давно известно, что динамическая МРТ позволяет получить информацию о степени васкуляризации опухоли на основании анализа величины интенсивности сигнала и скорости накопления контрастного препарата различными участками железы [22]. В то же время в литературе отсутствует единое мнение о диагностической ценности динамической МРТ ПЖ [23]. Некоторые авторы считают, что метод должен быть использован исключительно для получения сведений о состоянии капсулы железы и семенных пузырьков [24, 25]. Есть также мнение, со-

гласно которому чувствительность динамической МРТ в диагностике очагов рака, локализующихся в переходной зоне, ниже, чем таковая в диагностике очагов рака в периферической зоне (37 и 81 % соответственно), а специфичность выше (97 и 79 % соответственно) [26].

Диагностировать РПЖ без распространения за пределы ПЖ более сложно. Многие исследователи [27] считают абсолютно необходимым использование в МРТ-исследовании РПЖ эндоректальной катушки, которая позволяет получать МР-томограммы с высоким разрешением, что требуется для оценки состояния капсулы ПЖ и семенных пузырьков, и абсолютно необходима для проведения качественной спектроскопии ПЖ с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР) – метода, позволяющего существенно повысить специфичность диагностики РПЖ. Однако, по мнению целого ряда авторов, применение эндоректальной катушки не повышает чувствительности МРТ, но создает значительный дискомфорт для многих пациентов [28–31]. Внедрение в широкую медицинскую практику новых МРТ-систем с технологиями параллельного сканирования и использованием многоканальных многоэлементных катушек и приемно-передающих трактов с независимыми каналами позволяет получать высокое локальное разрешение при использовании обычных поверхностных катушек за приемлемое время накопления МР-сигнала, сравнимое с временем, характерным для исследований с ректальной катушкой. Еще один специфичный метод диагностики РПЖ ЯМР-спектроскопия, кроме обязательного использования эндоректальной катушки, предполагает наличие соответствующего пакета программ МРТ-системы и требует от врача серьезных методических навыков в этой сложной области. Данные ЯМР-спектроскопии более надежны у систем с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл и более. Кроме того, этот метод практически не удается использовать у пациентов после проведенной простатэктомии, так как отсутствует достаточный объем ткани железы.

Цель исследования – оценка возможностей мпМРТ с использованием мультиканальной многоэлементной поверхностной катушки в обнаружении и определении точной локализации РПЖ ранней стадии и при поиске местного рецидива после простатэктомии.

Достижение данной цели предполагало оценку корреляции между МР-картиной и гистологической структурой ПЖ, особенно в локусах прицельной биопсии, проводимой на основании данных мпМРТ.

Материалы и методы

Исследования были проведены на аппаратах Magnetom Espree 1.5T, Magnetom Verio 3.0T и Magnetom Skyra 3.0T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки для «тела», длительность МРТ-исследования ПЖ со-

ставляла от 45, 35 и 33 мин соответственно и состояла из получения:

1) T2-ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T2-ВИ TSE), без подавления сигнала жировой ткани и с подавлением, в 3 проекциях (сагиттальной, коронарной и косо́й аксиальной перпендикулярно вертикальной оси ПЖ): поле зрения 250 мм, матрица 256×512 , толщина срезов 3,0 мм, TR/TE = 5300–6800 мс/117–118 мс;

2) T1-ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T1-ВИ TSE) в аксиальной проекции для исследования лимфатических узлов: поле зрения 340 мм, матрица 256×320 , толщина срезов 5,0 мм, TR/TE = 561 мс/14 мс;

3) диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ, DWI) с подавлением сигнала жировой ткани и построение на их основе карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, ADC) в аксиальной проекции: поле зрения 240 мм, матрица 95×160 , толщина срезов 4,0 мм, TR/TE = 4000 мс/105 мс, b = 0, 1000, 2000;

4) T1-ВИ на основе импульсной последовательности некогерентного градиентного эхо (в варианте 3D volumetric interpolated breath-hold sequence – 3D T1-ВИ vibe) с подавлением сигнала жировой ткани с высоким разрешением до введения МРКВ: поле зрения 240 мм, матрица 243×320 , толщина срезов 2,0 мм, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,1 мс/10–12°;

5) T1-ВИ на основе импульсной последовательности сверхбыстрого градиентного эхо (3D T1-ВИ TWIST) с подавлением сигнала жировой ткани – 37 динамических серий с введением МРКВ по 8 с каждая в аксиальной проекции с подавлением жира: поле зрения 260 мм, матрица 192×256 , толщина срезов 2,5 мм, TR/TE/flip angle = 4,6 мс/1,86 мс/10°;

6) T1-ВИ на основе импульсной последовательности некогерентного градиентного эхо (в варианте 3D volumetric interpolated breath-hold sequence – 3D T1-ВИ vibe) с подавлением сигнала жировой ткани с высоким разрешением после введения МРКВ: поле зрения 240 мм, матрица 243×320 , толщина срезов 2,0 мм, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,1 мс/10–12°.

При проведении динамического исследования внутривенно вводили водорастворимое экстрацеллюлярное 1,0 молярное МРКВ гадобутирол гадовист (Bayar, Германия) в дозе 7,5 мл со скоростью 2,5–3,0 мл/с. Общее время введения составляло не более 3 с.

Таким образом, МРТ-исследование ПЖ состояло из получения T2-ВИ, ДВИ, вычисления ИКД-карты и получения серии динамических T1-ВИ с использованием внутривенного введения гадолинийсодержащего контрастного агента – ДМРКТУ.

Подготовка пациентов. При подготовке к мпМРТ малого таза назначалась 2-дневная диета с запретом на продукты, содержащие большое количество белка

и клетчатки, газообразующие продукты. За день до исследования пациенты должны были разово принять слабительное средство в стандартной дозе и не менее чем за 12 ч до исследования очищающую клизму. В день исследования – легкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости. За 10–15 мин до исследования при отсутствии в анамнезе запоров – антиперистальтическое средство бускопан (Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 10 мг, при наличии запоров – но-шпа (ГНЦ «Ниопик», Россия) в дозе 40–80 мг.

Клинический материал. Были исследованы 166 пациентов, которых разделили на 4 группы (табл. 1):

1-я группа – 31 пациент с подозрением на РПЖ;

2-я группа – 38 пациентов с отрицательной биопсией в анамнезе и подозрением на РПЖ;

3-я группа – 49 пациентов с верифицированным до мпМРТ диагнозом интрапростатического РПЖ;

4-я группа – 47 пациентов с подозрением на местный рецидив РПЖ после простатэктомии, которым планируется спасительная ЛТ. У половины пациентов сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) составлял 6 (3+3) и выше.

Подозрительными считали участки пониженного сигнала на T2-ВИ, повышенного сигнала на ДВИ и, соответственно, пониженного сигнала на ИКД-картах, а также активно увеличивающегося сигнала в первую минуту после введения МРКВ (wash-in) с последующим снижением его на 3D T1-ВИ TWIST за счет вымывания препарата (wash-out). Неподозрительными считались участки пониженного сигнала на T2-ВИ с отсутствием существенных изменений на ДВИ и ИКД-картах, с постепенным медленным изменением сигнала на всех сериях 3D T1-ВИ TWIST после введения МРКВ.

Участки наносились на схематические изображения ПЖ в 3 проекциях, которые использовались для планирования точек забора биоптатов. Биопсия выполнялась только в случае выявления подозрительных очагов при мпМРТ (т. е. не менее чем в 3 режимах).

Количество биоптатов выбирали в зависимости от числа предыдущих биопсий и биоптатов, времени, прошедшего с момента предыдущей биопсии, и размера ПЖ.

1. В случае 1-й или 2-й биопсии и большого интервала, прошедшего с момента предыдущей биопсии, выполняли биопсию из стандартных точек и дополнительно из подозрительных по данным мпМРТ участков.

2. При небольшом интервале с момента предыдущей биопсии, а также 2-й и 3-й биопсиях вначале брали 2–3 биоптата из подозрительных по данным мпМРТ участков, затем при необходимости от 1 до 4 биоптатов из неподозрительных участков.

Биопсию осуществляли под контролем ТРУЗИ специалисты УЗ-диагностики. Участки взятия биоптатов отмечали на вышеописанных схематических изображениях ПЖ с уже нанесенными данными МРТ. После

Таблица 1. Характеристики пациентов по группам

Показатель	1-я группа (с подозрением на РПЖ)	2-я группа (с отрицательной биопсией в анамнезе)	3-я группа (с верифицированным диагнозом РПЖ)	4-я группа (с подозрением на рецидив)
Число пациентов	31	38	49	47
Медиана возраста (Q1; Q3), лет	62 (56; 66)	64 (57; 70)	61 (55; 66)	63 (58; 67)
Медиана объема ПЖ (Q1; Q3), см ³	48 (37; 72)	62 (45; 92)	43 (34; 52)	—
Медиана ПСА (Q1; Q3), нг/мл	6 (4; 8,17)	11,7 (8,55; 15)	9,3 (6,23; 16,29)	0,6 (0,32; 1,42)
Медиана плотности ПСА (Q1; Q3), нг/мл • см ³	0,13 (0,09; 0,17)	0,15 (0,1; 0,26)	0,24 (0,17; 0,40)	—
Медиана времени с момента операции до МРТ (Q1; Q3), дни	—	—	—	439 (229; 933)

этого столбики полученной ткани, пронумерованные соответственно схематическим изображениям, направлялись на гистологическое исследование.

Результаты

Медиана общего количества биоптатов составила 9, медиана биоптатов из подозрительных по мпМРТ участков — 4.

В 52 % биоптатов из подозрительных по данным мпМРТ участков выявлялась железистая или смешанная доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) в активной фазе, иногда в сочетании с лимфоидной инфильтрацией.

В целом рак был выявлен в 71 % биоптатов, специально взятых из подозрительных по данным мпМРТ опухолевых очагов, поэтому желательно брать по крайней мере 3 биоптата из каждого подозрительного участка, чтобы минимизировать риск ложноотрицательного результата.

У 3 пациентов рак был выявлен в биоптате, взятом из участков, не отмеченных по данным мпМРТ как подозрительные, но во всех случаях это были биоптаты из той же доли и/или области, непосредственно прилегающей к очагу, отмеченному как подозрительный при мпМРТ.

Для дальнейшего статистического анализа были случайно отобраны 52 пациента с подозрением на РПЖ, у которых при мпМРТ-исследовании данной железы было выявлено 59 участков, подозрительных на наличие опухолевого роста, а также имелись данные биопсии. Из данных участков проводился забор материала для гистологической верификации диагноза. В зависимости от результатов биопсии вся выборка была разделена на 2 группы: в одной РПЖ был подтвержден (32 участка), в другой не подтвержден (27 участков).

Впоследствии данные этих пациентов использовали при создании статистической модели и при оценке

эффективности метода мпМРТ на ее основе. При обработке данных для подозрительных участков измерялись интенсивность сигнала на T2-ВИ, ДВИ, ИКД, а также определялись 5 фармакодинамических параметров с использованием данных ДМРТКУ. Ниже перечислены оцениваемые параметры и их краткие характеристики:

T2 — нормированная интенсивность сигнала подозрительного участка на T2-ВИ;

DWI — нормированная интенсивность сигнала подозрительного участка на ДВИ;

ADC — нормированный ИКД подозрительного участка на ИКД-карте;

ADCorig — ИКД подозрительного участка на ИКД-карте;

max_fast — нормированная интенсивность сигнала в точке перегиба кривой ДМРТКУ;

max — нормированная интенсивность сигнала в максимальной точке подозрительного участка на кривой ДМРТКУ;

time1 — время от начала подъема до перегиба на кривой ДМРТКУ подозрительного участка;

alfa — отношение хода кривых подъема при ДМРТКУ в подозрительном участке и контралатеральной зоне (выше, вместе, ниже);

type — тип кривой ДМРТКУ подозрительного участка (продолжает накапливать, выходит на плато, вымывание).

Первые 7 параметров (*T2, DWI, ADC, ADCorig, max_fast, max, time1*) являются количественными и 5 из них (*T2, DWI, ADC, max_fast, max*) характеризуют нормированную интенсивность сигнала.

Нормировка проводилась по следующей формуле:

$$X = \frac{O - N}{N},$$

где *X* — получаемое после нормировки значение, *O* — значение параметра в подозрительном участке, *N* — зна-

чение параметра в контралатеральной очагу зоне, принятой за нормальную ткань железы.

Для оставшихся 2 параметров (*ADCorig*, *time1*) нормировка не нужна, так как один характеризует ИКД, а другой — время на кривой ДМРТКУ.

Также в дальнейшей работе использовались 2 качественных параметра, оцениваемых с помощью кривой ДМРТКУ. Первый из них, *alfa*, — номинальный параметр, характеризующий отношения хода кривых в момент подъема в подозрительном очаге и контралатеральной зоне. Второй номинальный параметр, *type*, характеризует ход кривой в подозрительном очаге после быстрого максимума. На рис. 1 представлена их оценка, на рис. 2 — пример измерения параметров при ДМРТКУ.

Позже на основе всех полученных параметров была построена статистическая модель для предсказания диагноза РПЖ с использованием бинарной логистической регрессии [32, 33]. Данный метод статистического анализа позволяет работать с переменными, имеющими любой вид распределения, в том числе и качественными, а в виде зависимой переменной использовать дихотомически распределенную переменную. В данном случае в роли выходной бинарной переменной, «золотого стандарта» диагностики, служат данные биопсии: нет РПЖ / РПЖ.

В данной работе использовались следующие методы мпМРТ:

- рутинная МРТ (Т-ВИ);
- диффузия (ДВИ, ИКД);
- ДМРТКУ.

В связи с этим параметры были разбиты на 3 блока и создана статистическая модель с помощью бинарной логистической регрессии на их основе:

- 1) *T2*;
- 2) *DWI*, *ADC*, *ADCorig*;
- 3) *max_fast*, *max*, *time1*, *alfa*, *type*.

Поскольку первый блок состоит из 1 параметра, для него был использован метод принудительного включения, а для 2-го и 3-го блоков — метод исключения: отношение правдоподобия. В этом случае в модель добавлялись все параметры, а затем на каждом шаге поочередно вычитался один из параметров при сравне-

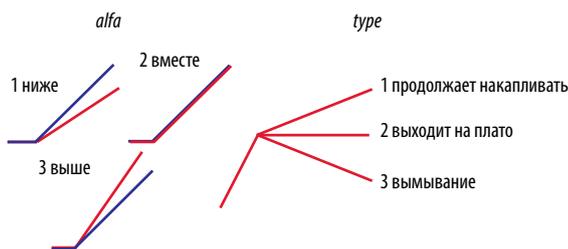


Рис. 1. Оценка номинальных параметров *alfa* и *type* по данным ДМРТКУ. Красным помечен ход кривой в подозрительном очаге, синим — в контралатеральной зоне, принятой за нормальную ткань железы

нии получившейся модели с предыдущей по уровню значимости. В итоге в модели остались параметры, лучше всего предсказывающие исследуемую выборку.

Переменные, оставшиеся в конечной модели: *T2*, *ADC*, *max_fast*, *time1*, *type*. Приведем оценку качества модели 1 с помощью построенной ROC-кривой на ее основе:

площадь ROC-кривой с 95 % доверительным интервалом (ДИ) — 0,898; нижняя граница (95 % ДИ) — 0,822; верхняя граница (95 % ДИ) — 0,974; значимость (*p*) < 0,001; качество модели — очень хорошее.

Коэффициенты при параметрах созданной модели:

- T2* — 2,151;
- ADC* — -5,053;
- max_fast* — 1,650;
- time1* — -0,100;
- type (1)* — 21,880;
- type (2)* — 21,174;
- константа — -20,218.

Кодировка параметра *type* (табл. 2) и конечные значения для констант приводятся ниже.

Коэффициент R^2 Нэйджелкера — 0,616, χ^2 модели — 36,464, значимость *p* < 0,001.

В результате в конечной созданной модели оказалось 5 параметров, что для данной выборки при количестве данных в минимальной группе, равной 27 участкам, очень много. При столь высокой значимости и площади под ROC-кривой данная модель получилась «переобученной», т. е. она очень хорошо описывает полученные данные, но при добавлении новых данных она даст результаты классификации хуже, чем на обучающей модели. При таком количестве данных в минимальной группе количество переменных в конечной модели должно быть не более 4.

Затем были отобраны самые эффективные в диагностике РПЖ параметры и с их помощью построена модель бинарной логистической регрессии. Поскольку в работе использовались как количественные, так и ка-

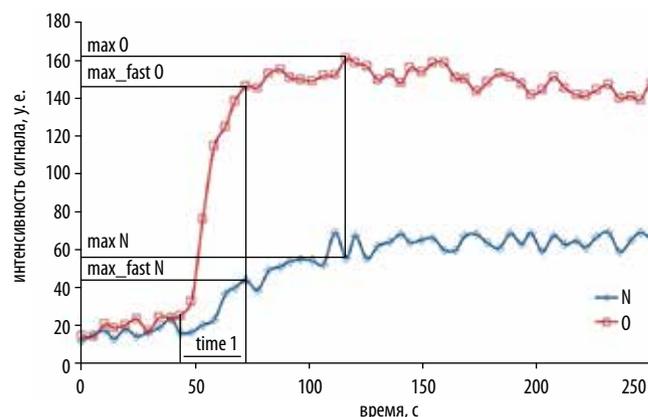


Рис. 2. Пример измерения параметров при ДМРТКУ. Красная кривая характеризует накопление МРКВ в подозрительном очаге, синяя — в контралатеральной зоне, принятой за нормальную ткань железы; *alfa* = 1, *type* = 3

Таблица 2. Кодировка параметра type

Значение параметра	type (1)	type (2)
1 – продолжает накапливать	0	0
2 – выходит на плато	1	0
3 – вымывание	0	1

чественные параметры, описывали и оценивали их с помощью соответствующих статистических методов.

При сравнении групп по каждому из параметров с помощью U-критерия Манна–Уитни (табл. 3) для оценки различий между группами видно, что для параметров T2 и DWI «нулевая гипотеза» о равенстве распределений не отклоняется. Для параметров ADC, ADCorig, time1 «нулевая гипотеза» отклоняется с уровнем значимости $p < 0,05$. Параметры max_fast и max, в свою очередь, отклонили «нулевую гипотезу» со сверхвысоким уровнем значимости $p \leq 0,001$.

Таблица 3. Медиана с квартилями нормированных количественных параметров. Значимость U-критерий Манна–Уитни для групп с РПЖ и без РПЖ по данным биопсии

Параметр	Нет РПЖ	РПЖ	Значимость (p)
	27	32	
T2	-0,253 [-0,4395; -0,1562]	-0,2632 [-0,422; -0,2029]	0,67
DWI	0,1824 [0,0964; 0,2973]	0,2136 [0,0622; 0,5996]	0,438
ADC	-0,2233 [-0,4142; -0,0934]	-0,3455 [-0,5113; -0,1865]	0,026
ADCorig	634,5 [547,4; 817,2]	559,55 [401,15; 691,5]	0,032
max_fast	0,4787 [0,0838; 0,8269]	0,9118 [0,6322; 1,7982]	< 0,001
max	0,321 [0,1091; 0,8069]	0,7953 [0,528; 1,4764]	0,001
time1	29 [24; 43]	24 [19,4; 29]	0,015

Таблица 4. Площадь ROC-кривых с 95 % ДИ для каждого из количественных параметров. Так же указана значимость U-критерия Манна–Уитни и качество модели, оцениваемой по градициям

Параметр	Площадь (1 – площадь)	95 % ДИ		Значимость (p)	Качество модели
		Нижняя граница	Верхняя граница		
T2	0,468	0,314	0,621	0,67	Неудовл.
DWI	0,559	0,410	0,708	0,438	Неудовл.
ADC	0,331 (0,669)	0,193	0,469	0,026	Среднее
ADCorig	0,337 (0,663)	0,197	0,476	0,032	Среднее
max_fast	0,770	0,648	0,891	< 0,001	Хорошее
max	0,743	0,611	0,875	0,001	Хорошее
time1	0,315 (0,685)	0,177	0,454	0,015	Среднее

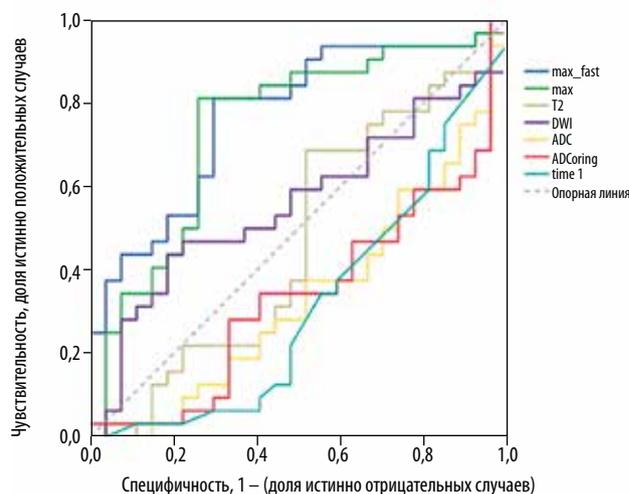


Рис. 3. ROC-кривые для каждого из количественных параметров в оценке классификации групп РПЖ / нет РПЖ

Построенные ROC-кривые для каждого из параметров для оценки качества классификации по группам РПЖ / нет РПЖ, приведены на рис. 3 и в табл. 4.

Таблица 5. Частота распределения качественных признаков по группам

<i>alfa</i>			<i>type</i>		
Первый пик графика	Нет РПЖ	РПЖ тип графиков	Значение параметра	Нет РПЖ	РПЖ
1 – ниже	1	–	1 – продолжает накапливать	10	–
2 – вместе	9	6	2 – выходит на плато	8	13
3 – выше	17	26	3 – вымывание	9	19

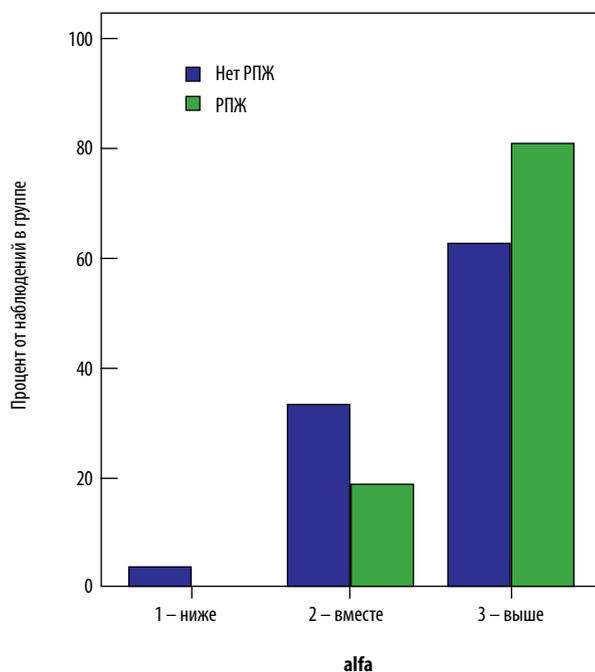


Рис. 4. Частоты распределения параметра *alfa* по значениям

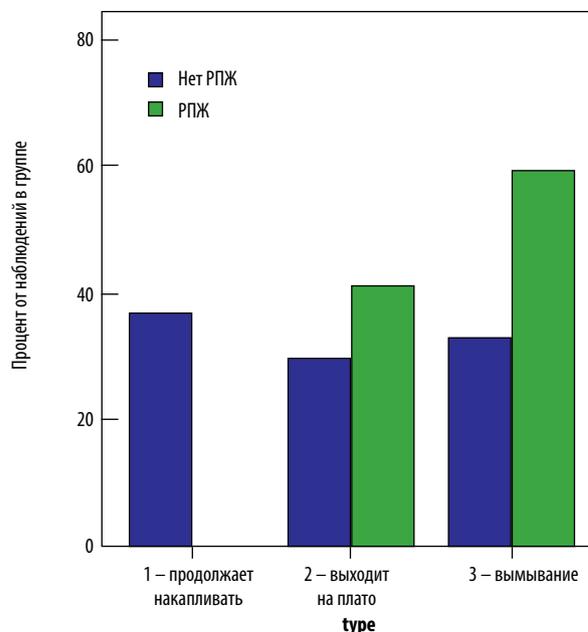


Рис. 5. Частоты распределения параметра *type* по значениям

Качественные параметры *alfa* и *type* были описаны с помощью таблиц частот (табл. 5, рис. 4 и 5). Из таблицы видно, что есть ячейки с очень низкими и нулевыми частотами. Поэтому при сравнении групп по качественным признакам использована 4-польная таблица, критерий χ^2 по Пирсону с поправкой Йетса на непрерывность (для учета малых частот и нулевых ячеек) и точный тест Фишера. Для этого для каждого из параметров по очереди объединялись 2 из 3 его зна-

чений в 1 группу и сравнивались с оставшимися значениями. Иначе говоря, были созданы группы сравнения 1+2 против 3-го значения, 2+3 против 1-го значения и 1+3 против 2-го значения для сравнения общих групп по наличию или отсутствию РПЖ по данным биопсии. Результаты представлены в табл. 6 и 7.

Параметр *alfa* во всех рассматриваемых случаях характеризовался уровнем значимости в разделении

Таблица 6. Значение двусторонней значимости теста χ^2 по Пирсону с поправкой Йетса и точного теста Фишера для каждой из созданных групп для параметра *alfa*

Комбинация значений параметра	Значимость χ^2 Пирсона (<i>p</i>)	Значимость теста Фишера (<i>p</i>)
1+2 / 3	0,2	0,147
2+3 / 1*	0,932	0,458
1+3 / 2	0,326	0,24

* Группа, в которой были ячейки с ожидаемой частотой меньше 5.

Таблица 7. Значение двусторонней значимости теста χ^2 по Пирсону с поправкой Йетса и точного теста Фишера для каждой из созданных групп для параметра *type*

Комбинация значений параметра	Значимость χ^2 Пирсона (<i>p</i>)	Значимость теста Фишера (<i>p</i>)
1+2 / 3	0,083	0,067
2+3 / 1*	0,001	< 0,001
1+3 / 2	0,545	0,424

* Группа, в которой были ячейки с ожидаемой частотой меньше 5.

Таблица 8. Площадь ROC-кривой с 95 % ДИ для модели 1 и модели 2

Модель	Площадь	95 % ДИ		Значимость (p)	Качество модели
		Нижняя граница	Верхняя граница		
Модель 1	0,898	0,822	0,974	< 0,001	Очень хорошее
Модель 2	0,887	0,806	0,968	< 0,001	Очень хорошее

на группы РПЖ / нет РПЖ выше выбранного порога $p < 0,05$.

Параметр *type* показал сверхзначимое разделение ($p \leq 0,001$) для созданных групп на основе объединения значений «2 – выходит на плато» и «3 – вымывание».

Поскольку модель 1 оказалась «переобученной» (учитывала 5 параметров при максимально допустимом значении для данного количества данных в 4 параметра), была создана еще одна модель, но уже без группировки по методам и с использованием только значимых параметров в разделении по группам РПЖ / нет РПЖ. Были исключены из дальнейшей работы все параметры, не прошедшие выбранный уровень значимости $p < 0,05$. Из количественных параметров остались: *ADC*, *ADCorig*, *max_fast*, *max*, *time1*. Из качественных параметров остался перегруппированный *type* (2+3), в котором объединены значения «2 – выходит на плато» и «3 – вымывание». Также был использован метод исключения: отношение правдоподобия.

Полученная модель полностью удовлетворяет требования к ее созданию: сверхзначима ($p < 0,001$), R^2 Нэйджелкерка $> 0,5$ и состоит из 4 параметров. Переменные, оставшиеся в конечной модели, – *ADC*, *max_fast*, *time1*, *type*. Оценка качества модели с помощью построенной ROC-кривой на ее основе приведена в табл. 8.

Ниже приведены конечные значения для констант, коэффициент R^2 Нэйджелкерка, значимость и χ^2 модели.

Коэффициенты при параметрах созданной модели:
ADC – –2,805;
max_fast – 1,655;
time1 – –0,09;
type (2+3) – 21,561;
 константа – –20,488.

Кодировка категориальной *type*:

1 – продолжает накапливать *type* (2+3) 0
 (2+3) – плато и вымывание *type* (2+3) 1

Коэффициент R^2 Нэйджелкерка – 0,602, χ^2 модели – 35,290, значимость модели $< 0,001$.

Далее было найдено оптимальное разделительное значение (cut-off) для модели. Для этого был построен график зависимости доли истинно положительных случаев – чувствительности, доли истинно отрицательных

случаев – специфичности и их суммы от разделительного значения (рис. 6).

Разделительное значение (cut-off) было выбрано соответствующее значению, при котором достигается максимум на графике суммы чувствительности и специфичности (для наглядности из суммы чувствительности и специфичности была вычтена единица), и оно равнялось 0,625. Затем была найдена таблица классификации для созданной модели с использованием выбранного разделительного значения.

Схема классификации для модели 2 на 3-м шаге с разделительным значением, равным 0,625:

		Предсказано моделью	
		нет РПЖ (0)	РПЖ (1)
Данные биопсии	нет РПЖ (0)	23	4
	РПЖ (1)	8	24

При этом специфичность составила 85,2 %, чувствительность – 75,0 %, общая точность – 79,7 %.

Также была оценена эффективность ДВИ с b-фактором, равным 1000 и 2000 в зависимости от магнитной индукции поля томографа. Для этого были отобраны 5 пациентов (5 подозрительных участков), мпМРТ которых проводилась на томографе 1,5 Тл, и 4 пациента

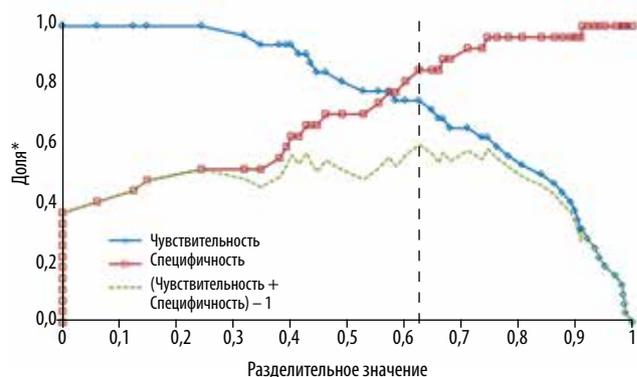


Рис. 6. Зависимость чувствительности, специфичности и их суммы минус единица от разделительного значения (cut-off) для полученной модели. Прерывистой линией обозначен максимум на графике суммы специфичности и чувствительности минус единица.

*По оси ординат для чувствительности «отложена» доля истинно положительных случаев, для специфичности – доля истинно отрицательных случаев

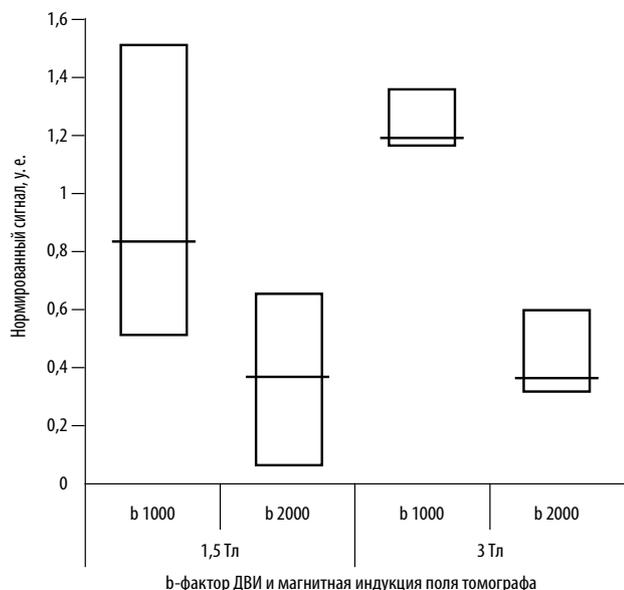


Рис. 7. Нормированная интенсивность сигнала подозрительного участка на ДВИ с разными b-факторами и разной магнитной индукцией поля томографа. Указана медиана и интерквартильный размах

(5 подозрительных участков) в поле 3 Тл (рис. 7). Как и в случае создания статистической модели, нормировка проводилась по следующей формуле:

$$X = \frac{O - N}{N},$$

где: X – получаемое после нормировки значение, O – значение параметра в подозрительном участке, N – значение параметра в контралатеральной очагу зоне, принятой за нормальную ткань железы.

Визуализация подозрительного участка при напряженности поля 3,0 Тл на фоне остальной железы на ДВИ с фактором $b = 2000$ лучше, чем на изображениях с $b = 1000$ за счет более четких контуров очага, возможно из-за более выраженного подавления перифокального МРТ-сигнала, что согласуется с данными литературы. При напряженности поля 1,5 Тл подозрительные участки лучше визуализируются на ДВИ с фактором $b = 1000$. При этом статистически достоверных различий (U-критерий Манна–Уитни) в нормированной абсолютной интенсивности сигнала (относительно контралатерального участка железы) на ДВИ с фактором $b = 1000$ и $b = 2000$ между МР-томографами с индукцией магнитного поля 1,5 и 3,0 Тл не выявлено.

Клинические примеры

Пациент М., 54 года, уровень общего ПСА 3,8 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДГПЖ. Пациент был направлен на проведение мпМРТ, которая выявила подозрительный очаг в правой периферической зоне с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу. Затем была проведена прицельная биопсия из подозрительного

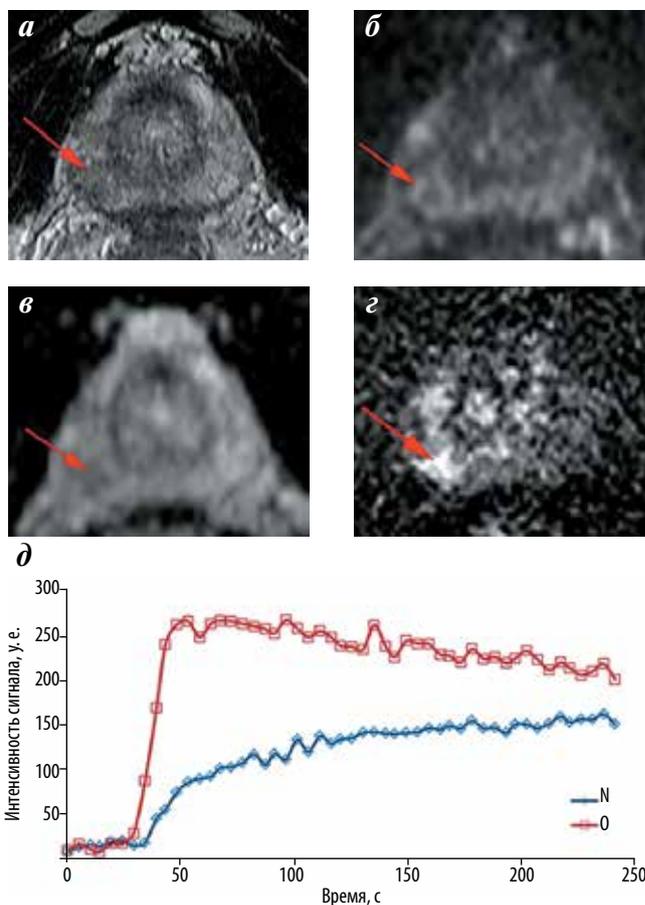


Рис. 8. Данные мпМРТ. В правой периферической зоне ПЖ выявляется подозрительный очаг, гипоинтенсивный на T2-ВИ (а), гиперинтенсивный на ДВИ с b-фактором = 1000 (б) и снижением ИКД на ИКД-карте (в). По данным ДМРТКУ (г, д) в очаге наблюдается активное накопление МРКВ с характерной кривой быстрого накопления и быстрого вымывания. Красная кривая характеризует накопление МРКВ в подозрительном очаге, синяя – в контралатеральной очагу зоне, принятой за нормальную ткань железы

очага, подтвердившая наличие РПЖ, индекс Глисона 6 (3+3); мпМРТ выполнена на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл (рис. 8).

Пациент О., 69 лет, уровень общего ПСА 4,0 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДГПЖ. Пациенту была проведена мпМРТ, которая выявила подозрительный очаг в правой периферической зоне ПЖ. Была проведена биопсия, не выявившая злокачественного процесса; мпМРТ выполнена на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл (рис. 9).

Пациент П., 59 лет, уровень общего ПСА 7,8 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлена ДГПЖ в правой периферической зоне. Пациент был направлен на проведение мпМРТ, которая выявила подозрительный очаг в правой периферической зоне с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу. Далее была проведена прицельная биопсия из подозрительного очага, подтвердившая наличие РПЖ, индекс Глисона 6 (3+3); мпМРТ выполнена на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл (рис. 10).

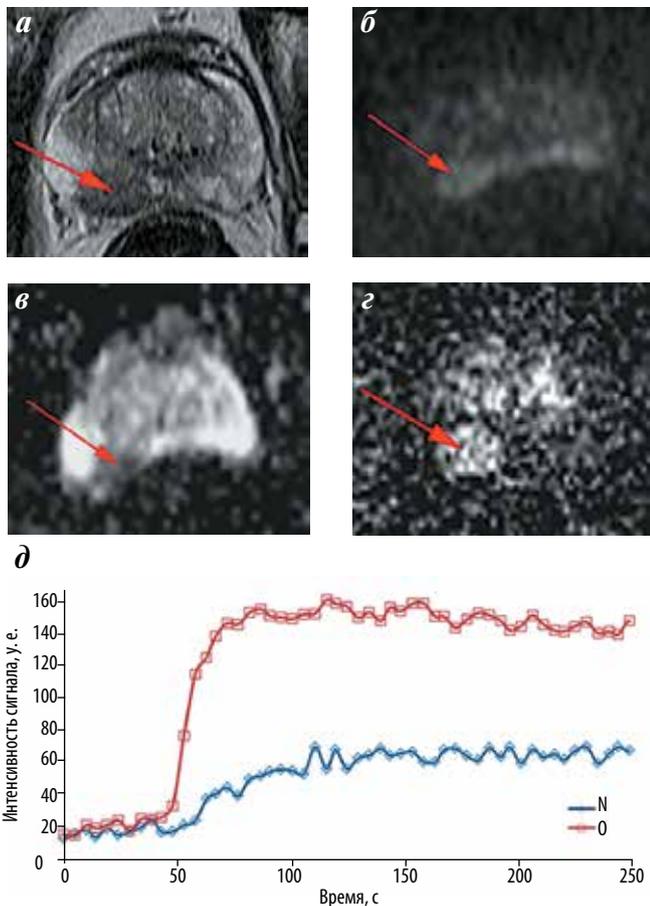


Рис. 9. Данные мпМРТ. В правой периферической зоне ПЖ выявляется подозрительный очаг, гипоинтенсивный на T2-ВИ (а), гиперинтенсивный на ДВИ с b-фактором = 1000 (б) и снижением ИКД на ИКД-карте (в). По данным ДМРТКУ (г, д) в очаге наблюдается активное накопление МРКВ с кривой быстрого накопления и дальнейшим выходом на плато. Красная кривая характеризует накопление МРКВ в подозрительном очаге, синяя – в контралатеральной очагу зоне, принятой за нормальную ткань железы

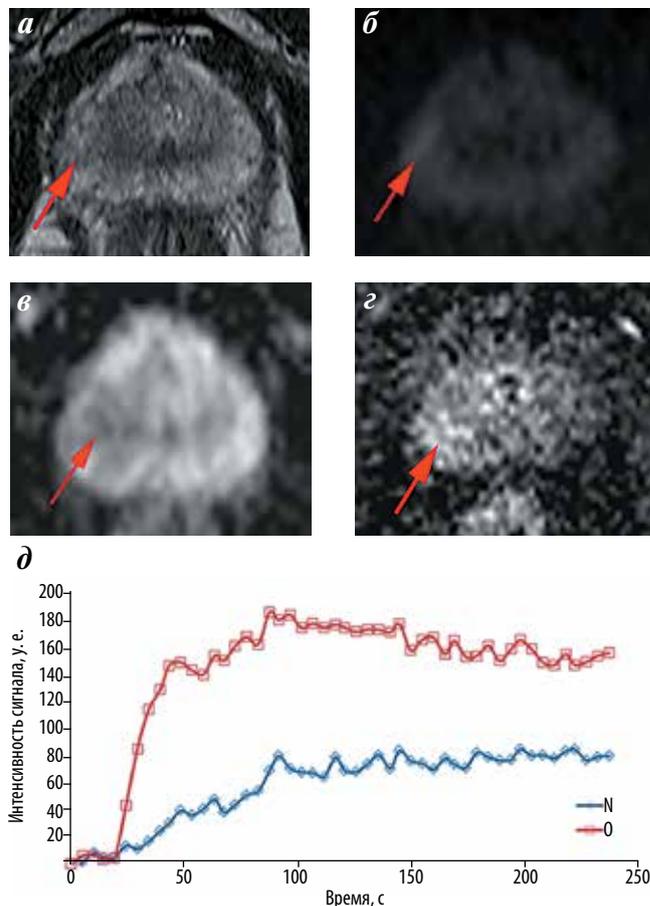


Рис. 10. Данные мпМРТ. В правой периферической зоне ПЖ выявляется подозрительный очаг, гипоинтенсивный на T2-ВИ (а), гиперинтенсивный на ДВИ с b-фактором = 1000 (б) и снижением ИКД на ИКД-карте (в). По данным ДМРТКУ (г, д) в очаге наблюдается активное накопление МРКВ с кривой быстрого накопления и дальнейшим выходом на плато. Красная кривая характеризует накопление МРКВ в подозрительном очаге, синяя – в контралатеральной очагу зоне, принятой за нормальную ткань железы

Пациент Г., 68 лет. Состояние после радикальной простатэктомии, выполненной в 2002 г. На момент исследования – уровень ПСА 2,52 нг/мл. По данным ТРУЗИ выявлено дополнительное образование в области везикулоретрального анастомоза с инфильтрацией стенки мочевого пузыря справа. Пациенту была проведена мпМРТ, которая выявила местный рецидив опухоли в ложе удаленной ПЖ. Далее была проведена прицельная биопсия, подтвердившая рецидив опухоли; мпМРТ выполнена на МР-томографе с индукцией магнитного поля 1,5 (рис. 11).

Пациент Т., 61 года. Пациент был направлен на проведение мпМРТ, которая выявила подозрительный очаг в правой транзитной зоне с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу. Далее была проведена прицельная биопсия из подозрительного очага, подтвердившая наличие РПЖ, индекс Глисона 6 (3+3); мпМРТ выполнена на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3 Тл.

Во всех 49 случаях гистологически подтвержденного РПЖ (3-я группа пациентов) при мпМРТ в ткани ПЖ были выявлены подозрительные очаги. По данным послеоперационного гистологического исследования в большинстве случаев при МРТ на T2-ВИ и ДВИ выявлялись очаги рака диаметром > 0,5мм, и почти всегда (92 %) в этих очагах наблюдалось активное накопление МРКВ в первую минуту после введения МРКВ с последующим вымыванием по данным динамического исследования с 3D T1-ВИ TWIST, т.е. имелся повышенный ангиогенез.

У 27 из 47 пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ и ПСА < 1 нг/мл (медиана 0,58 нг/мл) были выявлены подозрительные участки при мпМРТ. Взятие биопсии в этой группе было технически невозможно, но у 7 пациентов, которые получили локальную ЛТ на основании данных о выявленных при мпМРТ подозрительных зонах, наблюдалось снижение уровня ПСА

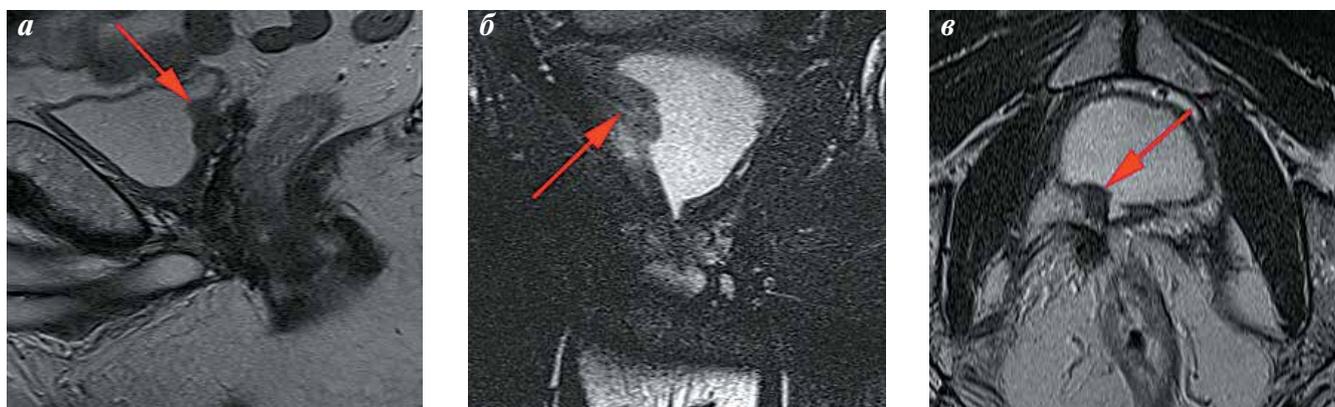


Рис. 11. Данные мпМРТ. На серии T2-ВИ (а, б, в) в ложе удаленной ПЖ в области везикулourethрального анастомоза справа отмечается объемное образование (стрелка) с гипоинтенсивным сигналом, инфильтрирующее стенку мочевого пузыря справа



Рис. 12. Данные мпМРТ. В правой транзитной зоне ПЖ выявляется подозрительный очаг (стрелка), гипоинтенсивный на T2-ВИ (а), гиперинтенсивный на ДВИ с b-фактором = 1000 (б), с b-фактором = 2000 (в) и снижением ИКД на ИКД-карте (г). По данным ДМРТКУ (д) в очаге наблюдается активное накопление МРКВ

после облучения, что косвенно подтверждает правильность данных МРТ.

Обсуждение и выводы

РПЖ характеризуется гипоинтенсивным сигналом на T2-ВИ, ДВИ и понижением коэффициента диффузии на ИКД, высокой скоростью накопления контрастного агента и абсолютным максимумом интенсивности сигнала при ДМРТКУ. По результатам статистического анализа можно сделать вывод о том, что из 3 оцениваемых методов мпМРТ (рутинная МРТ, диффузионная МРТ и ДМРТКУ) самым эффективным в диагностике РПЖ оказался метод ДМРТКУ (на последнем шаге у модели 2 после исключения всех менее значимых параметров остались только параметры, характеризующие ДМРТКУ). Следующим по эффективности при качественной оценке оказался метод диффузионной МРТ, а именно параметр, характеризующий коэффициент диффузии в подозрительном участке (параметр ИКД, относящийся к диффузионным параметрам, исключили последним из модели 2 на 4-м шаге, оставив в модели только параметры, характеризующие метод ДМРТКУ).

Чувствительность, специфичность и общая точность созданной модели при разделительном значении, равном 0,625, составили 75,0; 85,2 и 79,7 % соответственно. В похожей работе J.C. Vilanova и соавт. [34] на выборке в 70 пациентов, с использованием эндоректальной катушки на приборе 1,5 Тл с участием незави-

симых рецензентов и использованием логистической регрессии авторы получили аналогичные результаты: чувствительность мпМРТ была 72,5 %, а специфичность – 91 %.

В отличие от многих других диагностических методов (стандартное ТРУЗИ, КТ, рутинные T1- и T2-режимы МРТ) мпМРТ дает дополнительную диагностическую информацию относительно возможного наличия и локализации рака в пределах ПЖ, что позволяет повысить шансы на выявление интрапростатического РПЖ, снизить общее число биоптатов, а иногда и избежать этой инвазивной процедуры. Наши результаты в основном совпадают с данными литературы. Так, сатурационная биопсия выявляет наличие рака в 30–43 % случаев после предыдущих отрицательных биопсий [35], однако сопровождается повышенной частотой осложнений, требует центральной анестезии и гистологического исследования большого количества биоптатов. При этом мпМРТ ПЖ позволяет добиться близких показателей выявляемости рака у пациентов после предыдущих биопсий и в среднем при этом требуется меньшее число биоптатов, чем даже при обычной биопсии.

Таким образом, различные методы мпМРТ без ЯМР-спектроскопии с использованием только поверхностной многоканальной многоэлементной катушки, дополняя друг друга, позволяют с достаточной точностью подозревать наличие или отсутствие РПЖ

как у первичных пациентов, так и у пациентов с подозрением на рецидив заболевания после проведенной простатэктомии и последующего комплексного лечения. Не вызывает сомнения, что включение в протокол исследования ЯМР-спектроскопии, хотя и не повлияло бы существенно на чувствительность диагностики,

позволило бы дополнительно увеличить уровень специфичности процедуры.

Следует отметить, что использование аппаратов 3 Тл позволяет значительно сократить время МРТ-исследования с сохранением пространственного разрешения и качества полученного изображения.

Данное исследование проведено в рамках гранта, полученного Российским обществом онкоурологов.

ЛИТЕРАТУРА

- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2008.
- Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006;17 (3): 1–132.
- Hricak H., White S., Vigneron D. et al. Cancer of the prostate gland: MR imaging with pelvic-phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased – array coils. Radiology 1994;193:703–9.
- Dono van J., Hamdy F., Neal D. et al. ProtecT Study Group. Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) feasibility study. Health Technol Assess 2003;7 (14):1–88.
- Eichler K., Hempel S., Wilby J. et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. J Urol 2006;175 (5):1605–12.
- Lee F., Torp-Pedersen S.T., Siders D.B. et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. Radiology 1989;170 (3 Pt 1):609–15.
- Lee N., Newhouse J.H., Olsson C.A. et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. Urology 1999;54 (3):490–4.
- Smith J.A. Jr, Scardino P.T., Resnick M.I., et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. J Urol 1997;157 (3):902–6.
- Sauvain J.L., Palascak P., Bourscheid D., et al. Value of power Doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. Eur Urol 2003;44 (1):21–30.
- Smeenge M., Mischi M., Laguna Pes M.P., et al. Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. World J Urol 2011;29 (5):581–7.
- Zalesky M., Urban M., Smerhovský Z., et al. Value of power Doppler sonography with 3D reconstruction in preoperative diagnostics of extraprostatic tumor extension in clinically localized prostate cancer. Int J Urol 2008;15 (1):68–75.
- Hricak H., Dooms G.C., McNeal J.E. MR imaging of the prostate gland. Normal anatomy. Am J Roentgenol 1987;148:51–64.
- Schnall M.D., Pollack H.M. Magnetic resonance imaging of the prostate. Urol Radiol 1990;12:109–15.
- Yu K.K., Hricak H. Imaging prostate cancer. Radiol Clin North Am 2000;38 (1):59–85.
- Jager G.J., Ruijter E.T., van de Kaa C.A. et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. Am J Roentgenol 1996;166:845–52.
- Lemaitre L., Puech P., Poncelet E. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. Eur Radiol 2009;19 (2):470–80.
- Kirkham A.P., Emberton M., Allen C. How good is MRI detecting and characterizing cancer within the prostate? Eur Urol 2006;50:1163–74.
- Biondetti P.R., Lee J.K., Ling D. et al. Clinical stage B prostate carcinoma: staging with MR imaging. Radiology 1987;162:325–9.
- Presti J.C. Jr, Hricak H., Narayan P.A. et al. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1996;166:103–8.
- Tempany C.M., Zhou X., Zerhouni E.A. et al. Staging of prostate cancer: results of Radiology Diagnostic Oncology Group project comparison of three MR imaging techniques. Radiology 1994;192:47–54.
- Jager G.J., Ruijter E.T., van de Kaa C.A. et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. Am J Roentgenol 1996;166:845–52.
- Gossmann A., Okuhata Y., Shames D.M. et al. Prostate cancer tumor grade differentiation with dynamic contrast-enhanced MR imaging in the rat: comparison of macromolecular and small-molecular contrast media – preliminary experience. Radiology 1999;213 (1): 265–72.
- Kuhn M., Huttmann P., Spielhauer E. et al. Clinical value of native and contrast enhanced MRI in staging prostatic carcinoma before planned radical prostatectomy. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2001;173 (7):595–600.
- Bree R.L. The role of color Doppler and staging biopsies in prostate cancer detection. Urology 1997;49 (3):31–5.
- Padhani A.R., Gapinski C.J., Macvicar D.A. et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. Clin Radiol 2000;55 (2):99–109.
- Ogura K., Maekawa S., Okubo K. et al. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. Urology 2001; 57 (4):721–36.
- Hricak H., White S., Vigneron D. et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Radiology 1994; 193:703–10.
- Borchers H., Tache J., Biesterfeld S. et al. Improved diagnosis of pT2 prostate cancer by gadolinium enhanced magnetic resonance imaging. Eur Urol 2001; 39 (5):211–6.
- Perrotti M., Kaufman R.P., Jennings T.A. et al. Endorectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? Urology 1996;156:106–9.
- Poularis V., Witzsch U., de Vries R. Magnetic resonance imaging (MRI) with dynamic contrast enhancement in local staging of prostate cancer. Eur Urol 2001;39 (5):1–216.
- Tanaka N., Samma S., Jokko M. Diagnostic usefulness of endorectal magnetic resonance imaging with dynamic contrast-enhancement in patients with localized prostate cancer: mapping studies with biopsy specimens. Int J Urol 1999;6(12):593–9.
- Field Andy. Discovering Statistics using IBM SPSS Statistics. SAGE Publications Ltd, London EC1Y 1SP, 2005.
- Бююль А., Цёфель П. SPSS: искусство обработки информации. М.: DiaSoft, 2005.
- Vilanova J.C., Barcelo-Vidal C., Comet J. et al. Usefulness of prebiopsy multifunctional and morphologic MRI combined with free-to-total prostate-specific antigen ratio in the detection of prostate cancer. AJR Am J Roentgenol 2011;196:715–22.
- Walz J., Graefen M., Chun F.K. et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol 2006;50 (3):498–505.