

## Оценка возможности отбора больных раком предстательной железы на фокальную терапию по данным fusion-биопсии

Р.А. Романов<sup>1</sup>, А.В. Корякин<sup>2</sup>, В.И. Кирпатовский<sup>2</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>4</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

**Контакты:** Андрей Викторович Корякин [a.koryakin@niiuro.ru](mailto:a.koryakin@niiuro.ru)

**Введение.** Методы фокальной терапии рака предстательной железы (РПЖ) позволяют сохранить качество жизни, но ограничением к использованию этой стратегии является отсутствие уверенности в определении точной локализации опухолевых очагов.

**Цель исследования** – оценка возможности отбора пациентов на фокальные методы терапии с помощью fusion-биопсии с последующим подтверждением результатами радикальной простатэктомии.

**Материалы и методы.** В анализ вошли данные обследования 122 пациентов, получавших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале НМИЦ радиологии, с гистологически верифицированным РПЖ T1–2N0M0. Средний возраст составил  $65,2 \pm 6,8$  года. Всем пациентам выполняли мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию и fusion-биопсию (биоптаты забирали из целевых зон в комбинации со стандартной биопсией) с последующим гистологическим исследованием биоптатов и картированием очагов в предстательной железе. Радикальная простатэктомия в дальнейшем была выполнена 28 пациентам.

**Результаты.** Распределение больных в соответствии с критериями PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System): 5 баллов – у 23 (18,9 %) больных, 4 балла – у 57 (46,7 %), 3 балла – у 42 (34,4 %). При выполнении целевой биопсии рак выявлен в 105 (86,1 %) из 122 случаев по крайней мере в 1 из биоптатов. В 17 наблюдениях в целевых биоптатах рак не обнаружен. При биопсии у большинства больных по классификации ISUP (Международного общества урологических патологов) выявляли опухоль градации ISUP 1 (у 57 (46,8 %) пациентов) и ISUP 2 (у 33 (27,0 %) пациентов). При сравнении результатов биопсии и патологоанатомического исследования удаленной железы обнаружено, что распределение случаев по принадлежности к группам по градации ISUP существенно различалось. Градация опухоли ISUP 1 при биопсии и радикальной простатэктомии выявлена в 46,8 и 21,4 %, ISUP 3 – в 16,4 и 35,7 % случаев соответственно. Процентное содержание случаев выявления РПЖ ISUP 2, 4 и 5 было сопоставимо. При этом отмечается полное совпадение данных о локализации опухоли по результатам биопсии и радикальной простатэктомии в 27 из 28 случаев.

Следует учитывать, что в исследование были включены только пациенты с гистологически подтвержденным РПЖ и мы не оценивали эффективность биопсии в выявлении рака. Вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать в отношении 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили радикальную простатэктомию, что практически совпадает с оценкой возможности выполнения фокальной терапии на основании fusion-биопсии – 75,4 %

**Заключение.** Современные возможности использования мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в сочетании с целевой и полифокальной биопсией предстательной железы позволяют с высокой степенью надежности отбирать кандидатов с РПЖ на фокальную терапию с относительно небольшим риском ошибочного заключения.

**Ключевые слова:** fusion-биопсия, предстательная железа, фокальная терапия

**Для цитирования:** Романов Р.А., Корякин А.В., Кирпатовский В.И., Алексеев Б.Я. Оценка возможности отбора больных раком предстательной железы на фокальную терапию по данным fusion-биопсии. Онкоурология 2022;18(2):66–75. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-66-75

## Utility of fusion biopsy for choosing prostate cancer patients eligible for focal therapy

R.A. Romanov<sup>1</sup>, A.V. Koryakin<sup>2</sup>, V.I. Kirpatovskiy<sup>2</sup>, B.Ya. Alekseev<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3<sup>rd</sup> Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>4</sup>Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

**Contacts:** Andrey Viktorovich Koryakin [a.koryakin@niiuro.ru](mailto:a.koryakin@niiuro.ru)

**Background.** Focal therapies for prostate cancer (PCa) can preserve the quality of life; however, their application is limited by lack of confidence in identifying the exact tumor location.

**Aim.** To evaluate the utility of fusion biopsy for choosing PCa patients eligible for focal therapy with subsequent confirmation by the analysis of radical prostatectomy (RPE) samples.

**Materials and methods.** This study included 122 patients with histologically verified stage T1–2N0M0 PCa treated in N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, a branch of the National Medical Research Radiology Center. Their mean age was 65.2 ± 6.8 years. All patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging and fusion biopsy (samples were collected from targeted areas in combination with a standard biopsy), followed by histological examination of biopsy samples and mapping of the affected areas. Twenty-eight patient underwent RPE.

**Results.** Study participants were distributed as follows by their Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) score: 5 points in 23 patients (18.9 %), 4 points in 57 patients (46.7 %), and 3 points in 42 patients (34.4 %). Targeted biopsy revealed cancer in 105 out of 122 patients (86.1 %) in at least one sample. Seventeen targeted biopsy samples were negative. The majority of patients had ISUP (International Society of Urological Pathology) grade 1 ( $n = 57$ ; 46.8 %) and grade 2 ( $n = 33$ ; 27.0 %) tumors. Comparison of biopsy findings and results of pathological examination of the removed prostate demonstrated significant discrepancies in the distribution of cases by their ISUP grades. Almost half of the patients (46.8 %) were diagnosed with ISUP grade 1 tumors after biopsy, while the assessment of RPE specimen demonstrated ISUP grade 1 tumors only in 21.4 % of patients. ISUP grade 3 tumors were diagnosed in 16.4 % and 35.7 % of patients using biopsy- and RPE-derived specimens, respectively. The proportions of ISUP grade 2, 4, and 5 tumors were similar with both methods. In 27 out of 28 cases, examination of biopsy- and RPE-derived specimens demonstrated complete agreement in terms of tumor location.

Importantly, this study included only patients with histologically confirmed PCa; so we didn't evaluate the effectiveness of biopsy for cancer diagnosis. Focal therapy could have been considered in 22 out of 28 patients (78.6 %) who underwent RPE. This proportion of focal therapy-eligible patients is almost equal to that identified by fusion biopsy (75.4 %).

**Conclusion.** Multiparametric magnetic resonance imaging in combination with targeted and multifocal prostate biopsy allow precise identification of candidates eligible for focal therapy with a relatively low risk of an erroneous conclusion.

**Keywords:** fusion biopsy, prostate, focal therapy

**For citation:** Romanov R.A., Koryakin A.V., Kirpatovskiy V.I., Alekseev B.Ya. Utility of fusion biopsy for choosing prostate cancer patients eligible for focal therapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(2):66–75. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-66-75

### Введение

В России заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) среди мужского населения достаточно высокая и уступает только раку легкого [1]. При этом выявляют все большее число больных с начальными стадиями заболевания — удельный вес пациентов с I–II стадиями РПЖ в 2019 г. составлял 59,7 %, тогда как в 2010 г. — 44,8 % [2].

Безусловно, РПЖ высокого риска прогрессирующая подразумевает применение достаточно агрессивного лечения (радикальной простатэктомии (РПЭ), лучевой терапии), но при выявлении рака низкого риска допустимо применение динамического наблюдения или его альтернативы — фокальной терапии

(криотерапии, лазерной абляции, HIFU-терапии (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук) и других реже используемых методов) с воздействием на клинически значимый опухолевый очаг или на содержащую его часть предстательной железы (ПЖ) [3, 4]. Методы фокальной терапии позволяют в большей мере сохранить качество жизни, обладая меньшим риском развития таких тяжелых осложнений, как недержание мочи и эректильная дисфункция, постлучевые циститы и ректиты, развивающиеся после хирургического лечения или лучевой терапии [5–8].

Ограничением к использованию стратегии фокальной терапии является отсутствие общепринятых

критериев отбора больных на этот вид лечения, а также уверенности в определении точной локализации опухолевых очагов.

**Цель исследования** – оценка возможности отбора пациентов на фокальные методы терапии: выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) и fusion-биопсии с последующим подтверждением точности диагностики локализации рака, его распространенности и степени дифференцировки путем патоморфологического исследования всего препарата ПЖ, удаленной при РПЭ.

### Материалы и методы

В анализ вошли данные обследования 122 пациентов, получавших лечение в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале НМИЦ радиологии в период с 2019 по 2021 г., с предварительным диагнозом РПЖ T1–2N0M0. Средний возраст пациентов составил  $65,2 \pm 6,8$  (48–72) года. Всем больным помимо общеклинического и урологического обследования (пальцевого ректального исследования, определения уровня простатического специфического антигена, ультразвукового исследования почек, мочевого пузыря и ПЖ) выполняли специальные методы исследования: мпМРТ и fusion-биопсию с последующим гистологическим исследованием биоптатов и картированием очагов в ПЖ.

У 28 больных результаты предоперационной диагностики наличия, локализации, распространенности и степени дифференцировки РПЖ сравнили с данными патологоанатомического исследования ПЖ, удаленной при РПЭ. Из удаленной железы вырезали образцы ткани как из зон с выявленным по данным биопсии раком, так и из других подозрительных на РПЖ зон. Маркировку этих препаратов осуществляли аналогично биопсийному материалу.

У преобладающего числа пациентов (74,1 %) уровень простатического специфического антигена был в пределах 4–10 нг/мл.

Мультипараметрическую МРТ по протоколу PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) v2.1 выполняли на различных аппаратах с обязательным пересмотром врачами-радиологами, каждый выявленный очаг оценивали по критериям PI-RADS отдельно.

Анализ распределения больных по категориям PI-RADS показал, что крайне высокая вероятность наличия клинически значимого рака (5 баллов по критериям PI-RADS) выявлена у 23 (18,9 %) больных, высокая вероятность (4 балла) – у 57 (46,7 %) и сомнительная вероятность наличия клинически значимого рака (3 балла) – у 42 (34,4 %).

Для систематизации выявленных очагов использовали разработанную нами упрощенную схему, заключающуюся в разделении объема железы на верхушечную зону и зону основания железы, обозначаемые буквами «а» и «б» соответственно (рис. 1, а). В каждой зоне выделяли 4 сегмента: 1 – переднеправый квадрант (от 9 до 12 ч условного часового циферблата), 2 – переднелевый квадрант (от 12 до 3 ч циферблата), 3 – заднелевый квадрант (от 3 до 6 часов циферблата), 4 – заднеправый квадрант (от 6 до 9 часов циферблата) (рис. 1, б, в).

Таким образом, выявленный очаг в переднеправом квадранте верхушки железы обозначали как «1а», в переднелевом квадранте верхушки железы – «2а» и т.д. Обозначение очага в переднеправом квадранте основания железы – «1б», в переднелевом квадранте – «2б» и т.д. При выявлении распространенности опухолевых узлов на несколько сегментов той или иной зоны их маркировали по такой же системе, например «2а, 3а», «1б, 4б» или «1а, 2а, 3б, 4б» и т.д. Использование такой схемы разбивки на секторы обусловлено требованием к стандартизации локализации очага при планировании объема абляции при последующей фокальной терапии.

Накануне fusion-биопсии совместно с врачом-радиологом проводили планирование манипуляции: на портативном компьютере с использованием специального

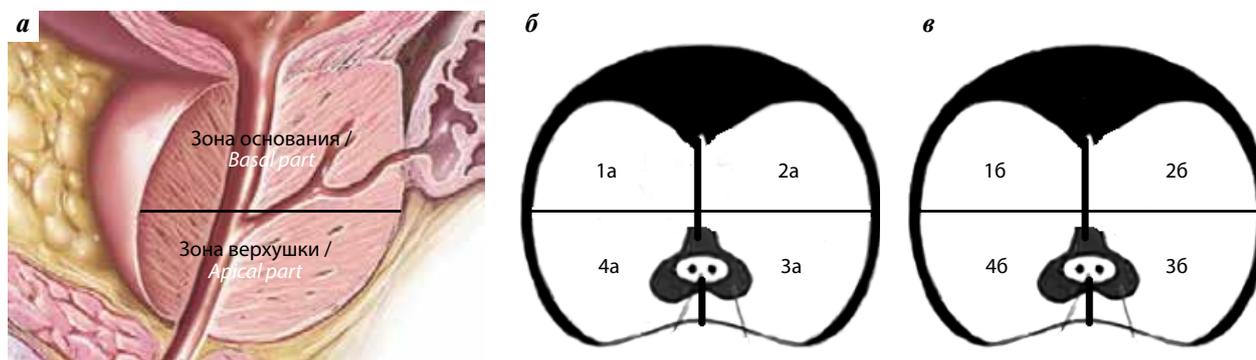


Рис. 1. Схема разделения предстательной железы: а – на верхушечную зону и зону основания (вертикальный срез); б, в – на сектора (горизонтальные срезы): б – зона верхушки железы, в – зона основания железы  
Fig. 1. Scheme demonstrating prostate sections: а – into apical and basal parts (vertical section); б, в – into sectors (horizontal section): б – apical part, в – basal part

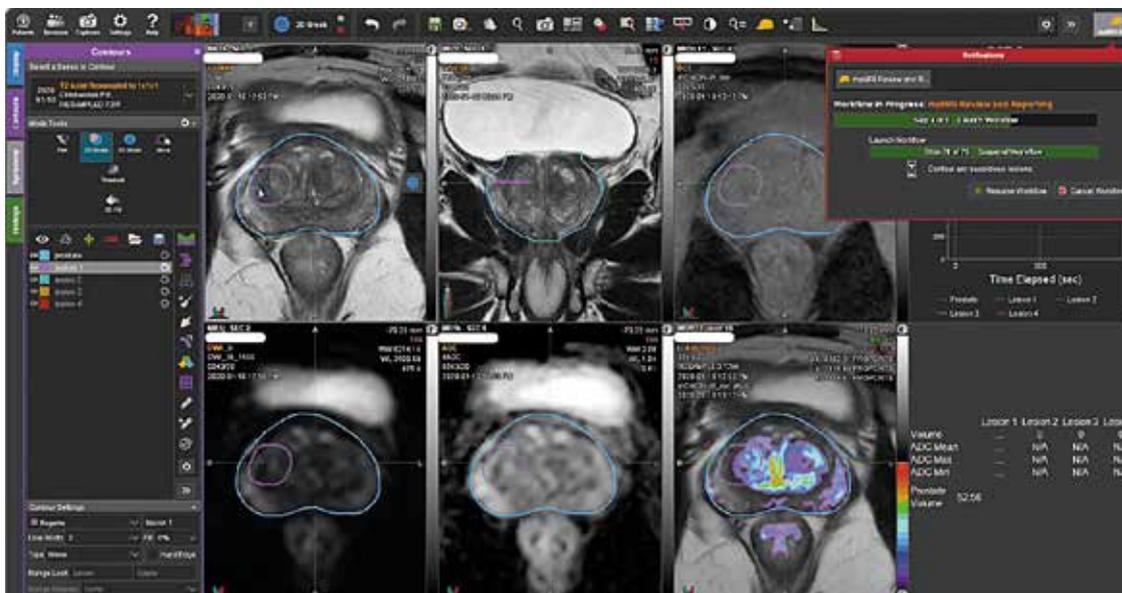


Рис. 2. Общий вид интерфейса планирующей системы для fusion-биопсии MIM Symphony  
 Fig. 2. Interface of MIM Symphony, a software for planning fusion biopsy

программного обеспечения MIM Symphony (США) выполняли оконтуривание ПЖ и подозрительных очагов на магнитно-резонансных изображениях; создавали объемную модель ПЖ и зон интереса (рис. 2).

Fusion-биопсию выполняли промежуточным доступом в условиях операционной под наркозом или спинальной анестезией. После этого проводили дополнительный забор ткани из 12 точек, по 6 из правой и левой доли железы. Каждый биоптат маркировали индивидуально.

Гистологическую оценку осуществляли в соответствии с прогностической классификацией РПЖ Международного общества урологических патологов (International Society of Urological Pathology, ISUP).

**Статистическая обработка.** Количественные признаки оценивали на нормальность их распределения методом дисперсионного анализа Колмогорова. Усредненные показатели в каждой из исследуемых групп выражали в виде среднего значения и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Для оценки достоверности различий между группами с нормальным распределением значений изучаемого признака использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых групп применяли непараметрический метод Вилкоксона–Манна–Уитни. При анализе качественных различий использовали  $\chi^2$ -критерий. Для оценки взаимосвязей различных изучаемых признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Для оценки возможности отбора пациентов с РПЖ для фокальной терапии как альтернативы РПЭ необходимо было изучить ряд вопросов:

- насколько достоверно мпМРТ выявляет очаги рака, подтверждаемые гистологически;
- насколько локализация и распространенность подозрительных на рак очагов, выявленных с помощью мпМРТ, совпадают с локализацией и распространенностью рака по данным биопсии;
- как влияет степень дифференцировки рака, определенного по данным биопсии, на возможность выполнения фокальной терапии;
- насколько совпадают локализация рака и его градиация по классификации ISUP, определенные по данным предоперационного обследования и результатам послеоперационного патологоанатомического исследования.

**Анализ результатов обследования больных РПЖ с использованием мпМРТ.** У всех больных, включенных в исследование, при обследовании с помощью мпМРТ по протоколу PI-RADS выявили очаги, подозрительные на РПЖ. Размеры очагов варьировали от 7 до 60 мм, составив в среднем  $22,7 \pm 0,83$  мм. В зависимости от размеров очагов они локализовались в одном или нескольких сегментах ПЖ, захватывая как ряд секторов зон верхушки или основания, так и сектора обеих выделенных зон. В половине случаев было затронут 2 сектора (у 62 (50,8 %) больных). Доля пациентов с опухолью, затрагивающей 1, 3 или 4 сектора, была примерно одинаковой – от 17 до 21 (13,1–17,2 %) случая. Поражение более 4 секторов ПЖ выявлено в значительно меньшем числе случаев (у 4 (3,3 %) пациентов). Изолированное поражение верхушечного отдела ПЖ встречалось существенно реже (14,8 %), чем развитие опухоли только в зоне основания железы (53,2 %), а поражение обоих отделов выявлено в 32,0 %

случаев. При этом в верхушечном отделе ПЖ достоверно реже обнаруживали опухолевые узлы с категорией 5 по PI-RADS (5,6 % против 23,2 % в зоне основания железы и 20,5 % при распространении на обе зоны;  $p < 0,01$ ).

Исходя из задач исследования по выявлению потенциальных кандидатов на фокальную терапию РПЖ как альтернативы РПЭ, мы оценили, насколько полученные данные мПМРТ о размерах и локализации очагов, подозрительных на рак, могут служить ориентиром для отнесения пациентов к этой группе с учетом того, что результаты должны быть подтверждены данными гистологического исследования биоптатов ПЖ.

При этом мы исходили из критериев, которые подразумевают необходимость абляции не более 3 секторов, пораженных опухолью в различных вариантах. Согласно этим критериям узлы, подозрительные на рак и затрагивающие 1–2 сектора в области верхушки или основания ПЖ, выявлены у 81 (66,4 %) пациента. Поражение опухолью 3 сегментов в пределах одной или обеих зон установлено у 22 (18,0 %) пациентов, при этом у 2 (1,6 %) из них опухоль затрагивала не смежные сегменты ПЖ (3а, 4а, 1б и 2а, 2б, 4б), что исключало возможность проведения фокальной терапии. У остальных 19 (15,6 %) пациентов было поражено 4 и более сегментов одной или обеих зон ПЖ, что также исключало данный вариант лечения этих пациентов.

Таким образом, в результате предварительного анализа по критерию размеров и локализации выявленных по данным мПМРТ очагов, подозрительных на РПЖ, вопрос о выполнении фокальной терапии в качестве альтернативы РПЭ можно было рассматривать у 82,8 % пациентов при условии гистологического подтверждения высокодифференцированного рака.

Критерии включения в исследование предполагают наличие РПЖ у всех пациентов, при этом он выявлялся не только в таргетных биоптатах, но и в биоптатах, полученных при полифокальной биопсии в стандартных точках или в тех и других биоптатах.

При выполнении таргетной биопсии рак выявлен в 105 (86,1 %) из 122 случаев по крайней мере в 1 из биоптатов. В 17 наблюдениях в таргетных биоптатах рак не обнаружен несмотря на то, что их количество для каждого подозрительного узла варьировало от 2 до 6. При этом подозрительный узел с отрицательным гистологическим подтверждением рака относился к категории 3 по PI-RADS у 10 пациентов, к категории 4 – у 7.

У всех больных таргетные биопсии были дополнены полифокальной биопсией в стандартных точках в количестве от 8 до 12. При этом опухолевые клетки выявлены в 76 (62,3 %) случаях в 1–10 биоптатах, в 46 (37,7 %) случаях результаты всех биопсий были отрицательными. Из 76 случаев выявления рака в полифокальных точках в 61 они совпадали со случаями

выявления рака в таргетных биоптатах, тогда как в 15 случаях рак обнаружен только в полифокальных (нетаргетных) биоптатах. Таким образом, диагностическая точность таргетной биопсии составила 86,1 %.

У большинства больных выявляли опухоль градации ISUP 1 (у 57 (46,8 %) пациентов) и ISUP 2 (у 33 (27,0 %) пациентов). Таким образом, доля больных с опухолью градации ISUP 1 и 2 (сумма баллов по шкале Глисона  $< 7$  или  $7 (3 + 4)$ ), являющихся потенциальными кандидатами на фокальную терапию РПЖ, составила 73,8 %. Еще у 20 (16,4 %) пациентов опухоль относилась к градации ISUP 3, что соответствовало сумме баллов по шкале Глисона  $7 (4 + 3)$  – спорный, но потенциально возможный фактор для отбора на фокальную терапию [9]. Опухоли низкой степени дифференцировки (градации ISUP 4 и 5, или 8–10 баллов по Глисона) выявлены у 12 (9,8 %) больных (рис. 3).

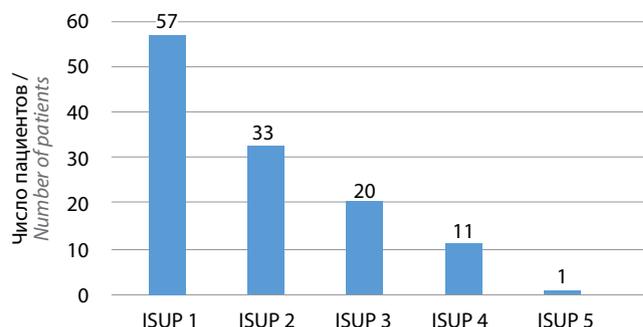


Рис. 3. Распределение пациентов с раком предстательной железы разной степени злокачественности по градации ISUP (Международного общества урологических патологов), определенной по данным биопсии предстательной железы

Fig. 3. Distribution of prostate cancer patients by their ISUP (International Society of Urological Pathology) grades determined by histological examination of a prostate biopsy specimen

В целях верификации полученных результатов мы сравнили данные предоперационного обследования с результатами патологоанатомического исследования удаленной ПЖ у больных, подвергнутых РПЭ.

**Верификация данных о возможности выполнения фокальной терапии РПЖ, полученных на этапе предоперационного обследования.** У 28 больных исследуемой группы выполнили РПЭ. При сопоставлении параметров, характеризующих распространенность и степень злокачественности опухолевого процесса в группе пациентов, которым выполнили РПЭ, и в общей группе больных, включенных в исследование, по  $\chi^2$ -критерию достоверных различий по сравниваемым показателям между группами не получено (табл. 1). Различия в процентном отношении доли пациентов с поражением менее 3 секторов и более 3 секторов ПЖ, а также со степенью злокачественности опухоли менее или более 3 баллов по классификации ISUP оказались статистически незначимыми, что позволило провести сопоставление данных, полученных у больных обеих групп.

**Таблица 1.** Сопоставление общей группы пациентов и группы пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии, по степени распространенности и злокачественности опухоли

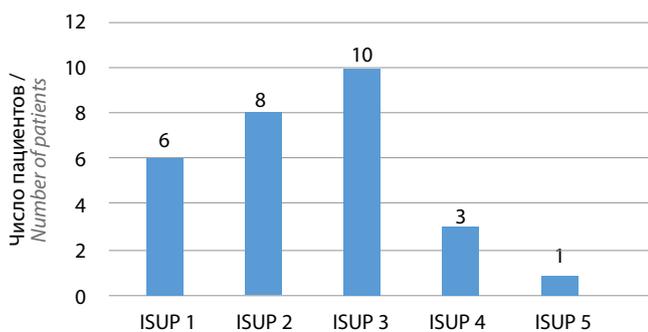
**Table 1.** Comparison of prostate cancer characteristics between the entire cohort and the subgroup of patients who had undergone radical prostatectomy

Показатель Parameter	Группа больных, подвергнутых радикальной простатэктомии, n (%) Patients after radical prostatectomy, n (%)	Общая группа больных, n (%) All patients, n (%)	$\chi^2$	p
Поражение $\leq 3$ секторов $\leq 3$ sectors affected	22 (78,6)	102 (83,6)	0,403	0,526
Поражение $> 3$ секторов $> 3$ sectors affected	6 (21,4)	22 (16,4)	0,173	0,678
Градация опухоли по классификации ISUP $\leq 3$ ISUP grade $\leq 3$	24 (85,7)	110 (90,2)	0,473	0,492
Градация опухоли по классификации ISUP $> 3$ ISUP grade $> 3$	4 (14,3)	12 (9,8)	0,442	0,506

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: ISUP – Международное общество урологических патологов.  
 Note. Here and in table 2: ISUP – International Society of Urological Pathology.

Проведенный анализ выявил полное совпадение данных о локализации опухоли по результатам обследования и патологоанатомического исследования в 27 из 28 случаев. Таким образом, точность диагностики локализации опухоли по данным предоперационного обследования составила 96,4 %.

При сравнении результатов гистологической оценки степени злокачественности опухоли по данным биопсии ПЖ и патологоанатомического исследования удаленной железы выявлено, что распределение случаев по принадлежности к группам по градации ISUP при обоих методах диагностики существенно различалось. Из 28 случаев исследования удаленной ПЖ опухоль градации ISUP 1 выявлена в 6 случаях, градации ISUP 2 – в 8, градации ISUP 3 – в 10, градации ISUP 4 – в 3, градации ISUP 5 – в 1 (рис. 4).



**Рис. 4.** Распределение пациентов с раком предстательной железы разной степени злокачественности по градации ISUP (Международного общества урологических патологов), определенной по данным патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы  
 Fig. 4. Distribution of prostate cancer patients by their ISUP (International Society of Urological Pathology) grades determined by pathological examination of the removed prostate

При сравнении результатов исследования биоптатов и удаленной ПЖ обнаружено, что по данным биопсии опухоль градации ISUP 1 выявляли практически в половине случаев (46,8 %), в то время как по результатам патологоанатомического исследования удаленной ПЖ – в 21,4 % наблюдений. При этом в большинстве случаев исследования удаленной ПЖ выявляли опухоль градации ISUP 3 (у 10 (35,7 %) из 28 больных) (см. рис. 4), в то время как по данным биопсии опухоль градации ISUP 3 обнаружили лишь в 16,4 % случаев. Процентное содержание случаев выявления рака градации ISUP 2, 4 и 5 было сопоставимо (табл. 2).

Несмотря на то что при анализе корреляции данных гистологического исследования биоптатов и удаленной ПЖ выявлена статистически значимая зависимость с высокой степенью достоверности (коэффициент корреляции Пирсона  $r = 0,79565$ ; достоверность наличия корреляционных связей  $p = 0,0004$ ) (рис. 5), нередко результаты исследований не совпадали.

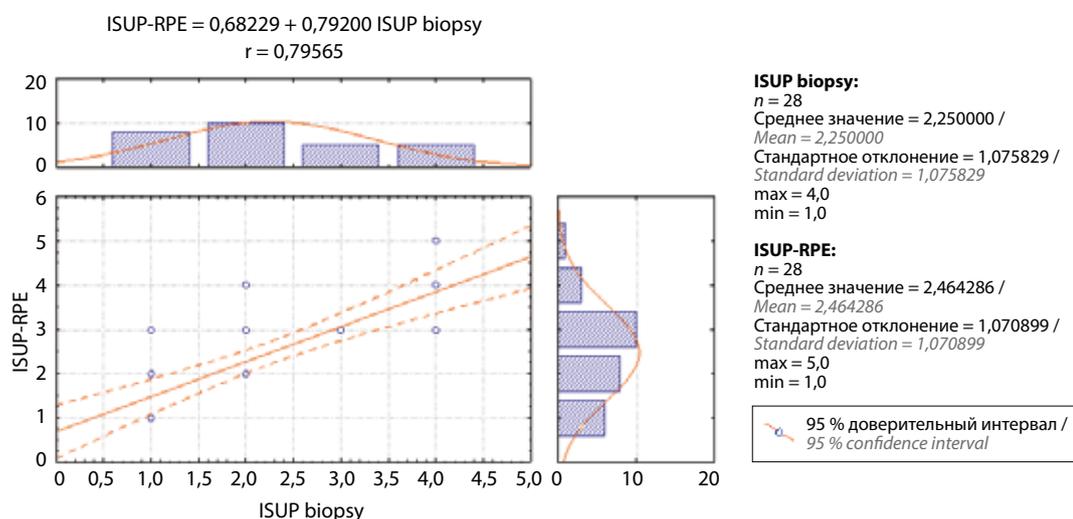
При сопоставлении результатов определения градации РПЖ по классификации ISUP, определенной по данным биопсий, выполненных в предоперационном периоде, и окончательного патологоанатомического исследования полное совпадение выявлено в 19 (67,9 %) из 28 случаев. В 7 (25,0 %) случаях при окончательном патологоанатомическом исследовании установлена более высокая градация рака с увеличением градации на 1 балл в 5 случаях и на 2 балла в 2 случаях. В 2 (7,1 %) наблюдениях при окончательном диагнозе градация опухоли была уменьшена на 1 балл (с ISUP 4 до ISUP 3).

Таким образом, при учете распространенности и степени злокачественности опухоли, определенных по данным биопсии и подтвержденных при исследовании

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика распределения больных по градации ISUP, определенной по данным биопсии и результатам патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы, %

**Table 2.** Distribution of patients by their ISUP grades (determined by histological examination of a prostate biopsy specimen) and by the results of pathological examination of the removed prostate, %

Градация опухоли по классификации ISUP ISUP grade	Данные биопсии Biopsy results	Данные патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы Pathological examination of the removed prostate
1	46,8	21,4
2	27,0	28,6
3	16,4	35,7
4	9,0	10,7
5	0,8	3,6



**Рис. 5.** Корреляционная связь степени злокачественности рака предстательной железы по градации ISUP (Международного общества урологических патологов), определенной по данным гистологического исследования биоптатов предстательной железы (ISUP biopsy) и патологоанатомического исследования удаленной предстательной железы (ISUP-RPE)

**Fig. 5.** Correlation between the ISUP (International Society of Urological Pathology) grade determined by histological examination of a prostate biopsy specimen (ISUP biopsy) and results of pathological examination of the removed prostate (ISUP-RPE)

удаленной ПЖ, вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать в отношении 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили РПЭ.

### Обсуждение

Мультифокальность и внутриопухолевая гетерогенность РПЖ все еще значительно ограничивают принятие фокальной терапии как стандартного метода лечения. Однако в многочисленных исследованиях подчеркнута важность оценки так называемой основной опухоли, определяющей метастатический потенциал заболевания [10, 11]. На фоне большинства исследований, результаты которых говорят об ограниченном метастатическом потенциале опухолей низ-

кого риска [12, 13], имеются и менее оптимистичные данные. Так, М.С. Naffner и соавт. обнаружили, что далеко не всегда самая большая опухоль является самой агрессивной, кроме того, источником метастатического заболевания может быть небольшой участок в одной из опухолей [14]. Тем не менее более поздние и более крупные исследования продолжают поддерживать концепцию, что РПЖ развивается из одного клона [15] и его можно выявить с использованием биомаркеров и прицельной биопсии [16].

В настоящем исследовании мы оценили долю мужчин, которым был установлен диагноз с помощью мпМРТ/ультразвуковой fusion-биопсии и которые могли бы стать потенциальными кандидатами на фокальную

терапию. В качестве критериев отбора использовали рекомендации Дельфийской группы: пациенты с РПЖ низкого или промежуточного риска, ISUP <4, визуализируемый на мпМРТ очаг объемом не более 20 % от объема ПЖ (не более 25 %, если очаг локализуется только в одной доле). Результаты биопсии мы сравнили с гистологическим заключением после РПЭ и обнаружили, что вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать в отношении 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили РПЭ. Полученный результат практически совпадает с оценкой возможности выполнения фокальной терапии РПЖ, проведенной на основании предоперационного обследования (75,4 %), и отражает общемировую тенденцию [17].

При анализе полученных данных следует учитывать, что в наше исследование были включены только те пациенты, у которых выявляли подозрительные на опухолевое поражение очаги по данным мпМРТ и с гистологическим подтверждением рака. Случаи, при которых в подозрительных очагах РПЖ гистологически не выявлялся ни в таргетных, ни в полифокальных биоптатах, в анализ не входили. Это было связано с тем, что целью исследования было изучение возможности выявления лиц, которым можно было бы рекомендовать выполнение щадящего варианта лечения — фокальной терапии, т.е. только среди тех больных, у которых наличие рака было подтверждено гистологически.

У 6 из 7 больных, у которых при послеоперационном морфологическом исследовании ПЖ выявлена более высокая градация рака по классификации ISUP по сравнению с данными, определенными при исследовании биоптатов, на 1–2 балла, окончательная градация возросла с ISUP 1–2 до ISUP 2–3, что оставляет возможность потенциального проведения фокальной терапии. У 1 пациента градация степени злокачественности опухоли возросла с ISUP 2 до ISUP 4, что не соответствовало критериям отбора пациентов на фокальную терапию. Еще у 1 больного при исследовании удаленной ПЖ выявлен дополнительный фокус рака, не установленный во время предоперационного обследования, что могло привести к прогрессированию заболевания, если бы этому пациенту выполнили фокальную терапию. Частота увеличения градации ISUP составила 25 %, что ниже средних показателей в литературе [18–20]. Таким образом, ложноположительное

заключение о возможности выполнения фокальной терапии могло быть установлено у 2 (7,1 %) из 28 пациентов.

Сравнение топографии подозрительных на рак очагов по данным мпМРТ и результатам проведенной таргетной и полифокальной биопсии выявило полное совпадение распространенности опухоли по секторам железы в 120 (99,2 %) из 121 случая. Даже в тех случаях, когда при таргетных биопсиях был получен отрицательный результат, в полифокальных биоптатах раковые клетки выявлялись в тех же областях, которые были идентифицированы при мпМРТ, т.е. в непосредственной близости от подозрительного участка. J. Le Nobin и соавт. обнаружили, что для достижения надежного эффекта фокальной терапии вокруг опухоли следует создать запас в 1 см, в то время как A. Priester и соавт. полагают, что средний запас должен быть более 1,5 см [21, 22]. Это свидетельствует в пользу секторальной и даже гемиабляции, а также подтверждает мнение о том, что биопсийные образцы должны быть взяты не только из подозрительного очага, но и за его пределами [23]. Это также подразумевает не единообразную классификацию, а индивидуализацию подходов к планированию терапии, при которой обойтись определениями «секторальная» и «гемиабляция» будет невозможно. Таким образом, отбор пациентов с использованием только одного типа, а не комбинации таргетной и полифокальной биопсии может быть недостаточно надежным.

### Заключение

При ретроспективном анализе данных патологоанатомического исследования удаленной ПЖ с учетом распространенности и степени злокачественности опухоли вопрос о проведении фокальной терапии можно было бы обсуждать у 22 (78,6 %) из 28 пациентов, которым выполнили РПЭ. Полученный результат практически совпадает с оценкой возможности выполнения фокальной терапии РПЖ, проведенной на основании предоперационного обследования, — 75,4 %.

Таким образом, анализ показал, что современные возможности использования мпМРТ в сочетании с таргетной и полифокальной биопсией ПЖ позволяют с высокой степенью надежности отбирать кандидатов с РПЖ на фокальную терапию с относительно небольшим риском ошибочного заключения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г. по данным федерального статистического наблюдения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(1):32–40.  
[Petrova G.V., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. et al. Cancer care to the population of Russia in 2017 according to the data of federal statistical observation. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = P.A. Herzen Journal of Oncology 2019;8(1):32–40. (In Russ.).] DOI: 10.17116/onkolog2019801132
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ

- им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
- Valerio M., Cerantola Y., Eggener S.E. et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017;71(1):17–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.044
  - Tosoian J.J., Carter H.B., Lepor A., Loeb S. Active surveillance for prostate cancer: current evidence and contemporary state of practice. *Nat Rev Urol* 2016;13(4):205–15. DOI: 10.1038/nrurol.2016.45
  - Ficarra V., Novara G., Rosen R.C. et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):405–17. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.05.045
  - 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;313(4):390–7. DOI: 10.1001/jama.2014.17942
  - Wilt T.J., Jones K.M., Barry M.J. et al. Follow-up of prostatectomy *versus* observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):132–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869
  - Zaorsky N.G., Shaikh T., Murphy C.T. et al. Comparison of outcomes and toxicities among radiation therapy treatment options for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;48:50–60. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.06.006
  - Tay K., Scheltema M., Ahmed H. et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):294–9. DOI: 10.1038/pcan.2017.8
  - Ahmed H.U. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(17):1704–6. DOI: 10.1056/NEJMcibr0905562
  - Valerio M., Anele C., Freeman A. et al. Identifying the index lesion with template prostate mapping biopsies. *J Urol* 2015;193(4):1185–90. DOI: 10.1016/j.juro.2014.11.015
  - Ross H.M., Kryvenko O.N., Cowan J.E. et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS)  $\leq 6$  have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol* 2012;36(9):1346–52. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182556dcd
  - Eggener S.E., Scardino P.T., Walsh P.C. et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(3):869–75. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.057
  - Haffner M.C., Mosbruger T., Esopi D.M. et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest* 2013;123(11):4918–22. DOI: 10.1172/JCI70354
  - Liu W., Laitinen S., Khan S. et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15(5):559–65. DOI: 10.1038/nm.1944
  - Palapattu G.S., Salami S.S., Cani A.K. et al. Molecular profiling to determine clonality of serial magnetic resonance imaging/ultrasound fusion biopsies from men on active surveillance for low-risk prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(4):985–91. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1454
  - Le J.D., Stephenson S., Brugger M. et al. fusion biopsy for prediction of final prostate pathology. *J Urol* 2014;192:1367–73. DOI: 10.1016/j.juro.2014.04.094
  - Hong S.K., Han B.K., Lee S.T. et al. Prediction of Gleason score upgrading in low-risk prostate cancers diagnosed via multi ( $\geq 12$ )-core prostate biopsy. *World J Urol* 2009;27(2):271–6. DOI: 10.1007/s00345-008-0343-3
  - Athanazio D., Gotto G., Shea-Budgell M. et al. Global Gleason grade groups in prostate cancer: concordance of biopsy and radical prostatectomy grades and predictors of upgrade and downgrade. *Histopathology* 2017;70(7):1098–106. DOI: 10.1111/his.13179
  - Wang X., Zhang Y., Zhang F. et al. Predicting Gleason score upgrade from biopsy pathology to radical prostatectomy specimens: a new nomogram and internal validation. *BMC Urol* 2021;21:3. DOI: 10.21203/rs.3.rs-22216/v1
  - Le Nobin J., Rosenkrantz A.B., Villers A. et al. Image guided focal therapy for magnetic resonance imaging visible prostate cancer: defining a 3-dimensional treatment margin based on magnetic resonance imaging histology co-registration analysis. *J Urol* 2015;194(2):364–70. DOI: 10.1016/j.juro.2015.02.080
  - Priester A., Natarajan S., Khoshnoodi P. et al. Magnetic resonance imaging underestimation of prostate cancer geometry: use of patient specific moulds to correlate images with whole mount pathology. *J Urol* 2017;197(2):320–6. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.084
  - Onik G., Miessau M., Bostwick D.G. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4321–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.3497

#### Вклад авторов

Р.А. Романов: получение данных для анализа, написание текста рукописи;  
А.В. Корякин: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;  
В.И. Кирпатовский: анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
Б.Я. Алексеев: разработка дизайна исследования.

#### Authors' contributions

R.A. Romanov: obtaining data for analysis, article writing;  
A.V. Koryakin: obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme;  
V.I. Kirpatovskiy: analysis of the obtained data, article writing;  
B.Ya. Alekseev: developing the research design.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Р.А. Романов / R.A. Romanov: <https://orcid.org/0000-0002-3254-5166>  
А.В. Корякин / A.V. Koryakin: <https://orcid.org/0000-0001-6595-8234>  
В.И. Кирпатовский / V.I. Kirpatovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>  
Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 05.03.2022. **Принята к публикации:** 05.05.2022.  
**Article submitted:** 05.03.2022. **Accepted for publication:** 05.05.2022.