



**Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Катедра по хирургически болести
УС по урология**

Д-р Павел Ивелинов Абушев

**РОЛЯ НА МУЛТИПАРАМЕТРИЧНА
ЯДРЕНО-МАГНИТНА
РЕЗОНАНСНА/УЛТРАЗВУКОВО НАСОЧЕНА
ТРАНСРЕКТАЛНА ФЮЖЪН БИОПСИЯ ЗА
ДИАГНОСТИКА НА ПРОСТАТЕН
КАРЦИНОМ**

АВТОРЕФЕРАТ

**на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „доктор“**

Научна специалност “Урология”

Научен ръководител: проф д-р Деян Анакиевски, д.м.

гр. Варна,

2023 г.

Дисертационният труд е обсъден на заседание на катедрен съвет на Катедра по „Хирургически болести“ на Медицински университет – Варна, състояло се на 31.01.2023г. и е насочен за публична защита пред научно жури.

Научен ръководител:

Проф. Деян Анакиевски д.м.

Рецензенти:

Проф. д-р Димитър Динков Младенов д.м.н.

Проф. д-р Николай Христов Колев д.м.н.

Жури

Председател:

Доц. д-р Тошо Йорданов Ганев, д.м.

Членове:

Проф. Боян Добрев Балев д.м.

Проф. д-р Димитър Динков Младенов д.м.н.

Проф. д-р Красимир Проданов Янев д.м.

Проф. д-р Николай Христов Колев д.м.н.

Дисертационният труд съдържа общо 124 страници, онагледен е с 25 фигури и 14 таблици. Книгописът включва 194 заглавия.

СЪДЪРЖАНИЕ:

I. ВЪВЕДЕНИЕ	4
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
1. Цел	8
2. Задачи	8
III. МАТЕРИАЛИ	9
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	9
1. Анализ на предоперативни данни	9
2. Анализ на резултати	10
V. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ	31
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	32
VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ	33
VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ	34

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Простатният карцином в световен мащаб е едно от водещите злокачествени онкологични заболявания. Симптоматиката при рака на простатата е в зависимост от туморния стадий (Нейков, Дечев, 2012). Ракът на простата може да бъде локално ограничен (туморната тъкан е разпространена органно ограничено), локално авансирал (с разпространение (инфилтрация) в съседни органи и тъкани) и метастатичен (в случаите, когато е разпространен в кости и лимфни възли) (Делков и др., 2018). Липсващата симптоматика, както и неспецифичната такава, довеждат до късно диагностициране на простатния карцином. Липса на оплаквания се наблюдава при 47% от мъжете, които са с доказан простатен карцином, в авансирал стадий. Клиничната проява на заболяването е свързана със симптоми на долни пикочни пътища, еректилна дисфункция и хематурия (Merriel et al., 2018). Затруднения при диагностицирането се наблюдава поради факта, че симптоми на долните пикочни пътища са често срещани при доброкачествени състояния като доброкачествена хиперплазия на простатата и простатит. Простатният карцином обикновено се развива бавно и много мъже нямат субективни оплаквания, докато заболяването не засегне уретрата.

Рисковите фактори за рак на простата са наследствени, както и увеличаване на възрастта и расова принадлежност. Риск от рак на простата има и по отношение на държавата, в която живеят мъжете, като *„патологични проучвания подкрепят факта, че географските различия в разпространението не произтичат от генетични фактори, както мъже с един и същ генетичен материал поставени в различни среди създават различен риск от рак на простатата“* (Колев, Генадиев). Простатният карцином, след рака на белия дроб, е *„втората по честота причина за смъртност, свързана с онкологични заболявания“* (Колев, Генадиев). Ракът се развива *„най-често при мъже над 50-годишна възраст“* (Генадиев, Делийски, 2009). Броят на ново диагностицираните с рак на простатата през 2020 г. в световен мащаб е 1,41 млн.

души, което представлява 7,3% от всички диагностицирани с онкологични заболявания. През последните години се увеличават случаите при диагностициране на простатен карцином на мъже до 17 години, като в голяма част от случаите те се диагностицират в напреднал стадии и имат по-лоша преживяемост от мъжете на средна възраст и по-възрастните мъже. Причината за нарастващата честота е неизвестна. Потенциалните допринасящи фактори, които трябва да бъдат изследвани, са затлъстяване, намалена физическа активност, негативно влияние на околната среда, както и експозиция на различни вещества (Bleyer et al., 2019).

Класическата трансректална ултразвукова биопсия (TRUS) е стандартен метод, който се използва за диагностициране при простатен карцином, при повишени нива на PSA или откриване на възли по време на дигитален ректален преглед (Akyuz et al., 2020). Ултразвуковите изображения предоставят отлични насоки на лекаря относно размера и границите на жлезата, но ограничена информация по отношение на вътрешната жлезиста тъкан и малко или никакви подробности за лезиите. Диагностицирането на простатен карцином при използване на трансректална ултразвуково насочена биопсия се извършва без да се извършва визуализация на мястото на тумора, като се основава на анатомична характеристика на простатната жлеза. В продължение на много години трансректалната ултразвукова (TRUS) биопсия се счита за основна техника в диагностиката на карцином на простатата, чрез използването на произволни 12 ядра за проби от цялата простатна жлеза (Valerio et al., 2015). Конвенционалната TRUS се използва често за откриване на рак на простатата, ултразвуково насочвана систематична биопсия и насочвано поставяне на частици за лъчетерапия. Основните предимства на метода са свързани с изискване на по-малко време за изпълнение, по-ниска цена, както и необходимост от оборудване, което е лесно достъпно. Методът се извършва предимно под местна анестезия (Yoon et al., 2018). Ефективността относно използваните методи за диагностика на рак на простатата е спорен въпрос. Критериите за подлагане на пациенти на биопсия на простатата са или поради постоянно повишено/повишаващо се ниво

на простатен специфичен антиген (PSA) или абнормно дигитално ректално изследване (DRE). Биопсия на простатата може също да бъде препоръчана въз основа на патологичните резултати от предишни биопсични изследвания за мъже, за които е установено, че имат високостепенна простатна интраепителна неоплазия (HG-PIN), атипична дребноацинарна пролиферация (ASAP) и др. TRUS се определя като евтин и практичен инструмент за образна диагностика на живо по време на процедури, при които трябва да се визуализират границите на простатата и прилежащите ѝ структури, включително биопсии и брахитерапия. Ядрено-магнитният резонанс (MRI) има висока приложимост като диагностичен метод при рака на простатата, от първоначалното откриване до планирането на лечението и проследяване на заболяването. Функционалните техники на MRI като магнитно-резонансна спектроскопия, дифузионно-претеглен MRI и MRI с динамичен контраст, имат все по-голяма роля в ранното откриване и характеризиране на простатен карцином. MRI позволява уникална анатомична оценка на простатата с по-добра разделителна способност на меките тъкани, в сравнение с всеки друг образен метод (Ravizzini et al., 2009). . В сравнение с TRUS, mpMRI има значително по-добра чувствителност и отрицателна прогностична стойност за клинично значим рак на простатата. Ако се използва като триажен тест преди първата простатна биопсия, mpMRI може да намали ненужните биопсии с една четвърт, като mpMRI може също да намали свръхдиагностиката на клинично незначим рак на простатата и да подобри откриването на клинично значим рак (Ahmed et al., 2017).

Методите за диагностика на рака на простатата се развиват в посока образна диагностика. Усъвършенстваните режими на ултразвуково изследване включват микродоплер, компютъризиран трансректален ултразвук, еластография, ултразвук с контраст и микроултразвук (Liu et al., 2022). Мултипараметричната ядрено-магнитна резонансна/ултразвуково насочена трансректална фюжън биопсия (Fusion) все повече започва да се прилага поради комбинираните ползи от два метода на образна диагностика и намаляващите нива на инфекция, пораждани от биопсията. Иновацията на Fusion технологията

се справя с ключови предизвикателства, свързани със стандартната техника за биопсия, включително риск от инфекция, дискомфорт на пациента и точно насочване към ключови области на простатната жлеза. Fusion биопсията е безопасна, сравнително удобна и силно насочена, което я прави еволюция при точното идентифициране на ракови заболявания на простатата. Fusion технологията е подходяща за приложение при трудни за диагностициране пациенти с антерио-апикални тумори или малки зони на ангажиране от процеса, осигурявайки възможност за по-ранна хистологична верификация на заболяването. Използването на Fusion биопсията позволява по-голяма точност, при намален риск за пациентите. Процедурата за фузионна биопсия започва с T2-претеглени, дифузионно-претеглени и динамични контрастни MRI последователности. Яснотата на MRI сканирането се използва за:

- Разрешаване на подозрителни лезии – възможно е да се изключи като диагноза рак на простата въз основа на MRI, което позволява на пациентите да избегнат ненужни биопсии.
- Получаване на информация, която е необходима за планирането на биопсия – данните от ЯМР позволяват идентифициране и категоризиране на лезиите и точно вземане на проби.

Като основно предимство на Fusion биопсията се посочва значително подобрената диагностична точност. Освен това, предните и апикалните области на простатата се биопсират по-лесно в сравнение със стандартната TRUS биопсия. Fusion биопсията е революционна технология, станала възможна чрез наслагване на ултразвукови изображения на простатата с MRI последователности за визуализация и насочване към лезиите. По този начин съмнителните зони, открити от MRI, се показват на ултразвуковия скенер, което позволява на урологът да вземе насочено необходимите биопсични материали в реално време.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Цел на клиничното проучване е да се изследва приложението на Fusion биопсията при диагностика на простатен карцином.

2. Задачи

1. Да се анализират пациентите с хистологичен резултат аденокарцином, включително по отношение на използвана анестезия, измерен PSA, премината предходна простатна биопсия и резултати от дигитално ректално изследване (DRE), PI-RADS категория.
2. Да се изследва корелацията между пациенти с нормално DRE, без симптоми и простатен карцином, открит при прилагане на трансректална Fusion биопсия.
3. Да се анализира обема на биопсираната простата, взетите материали от пациентите (включително съотношение между таргетни и системни материали), съотношение между положителни и отрицателни проби, както и сравнение ISUP grade и PIRADS score, при пациентите с хистологичен резултат аденокарцином.
4. Да се анализира стадият на простатния карцином при пациентите с хистологичен резултат аденокарцином, Gleason score и разположение на тумора.
5. Да се анализира времето на болничния престой и наличие на фебрилитет при пациентите, след прилагане на Fusion биопсия.

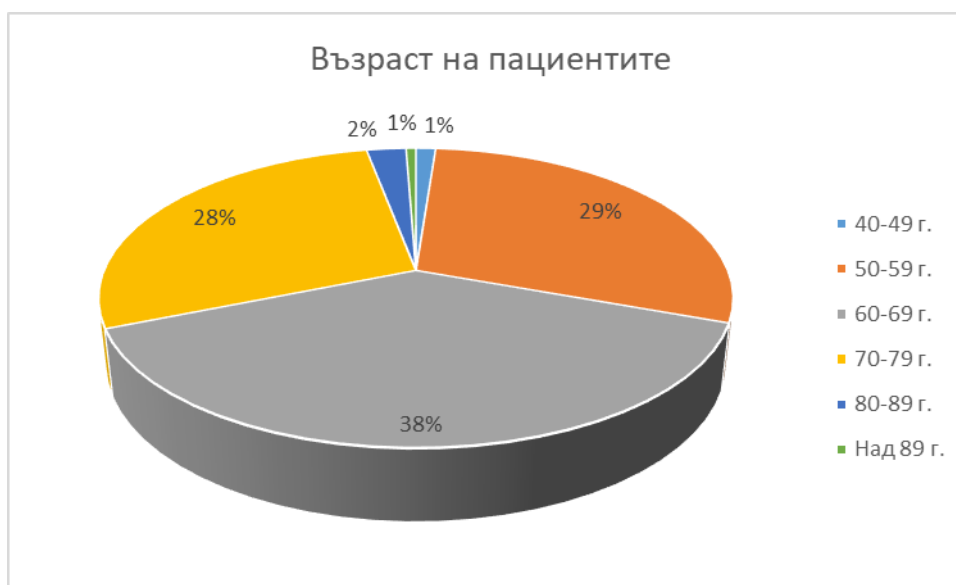
III. МАТЕРИАЛИ

Използваните материали за изследване са от прилагането на Fusion биопсия периода 2019-2022 г., като през 2019 г. са извършени 14 диагностични процедури, през 2020 г. – 52, 2021 – 47 и 2022 – 54.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

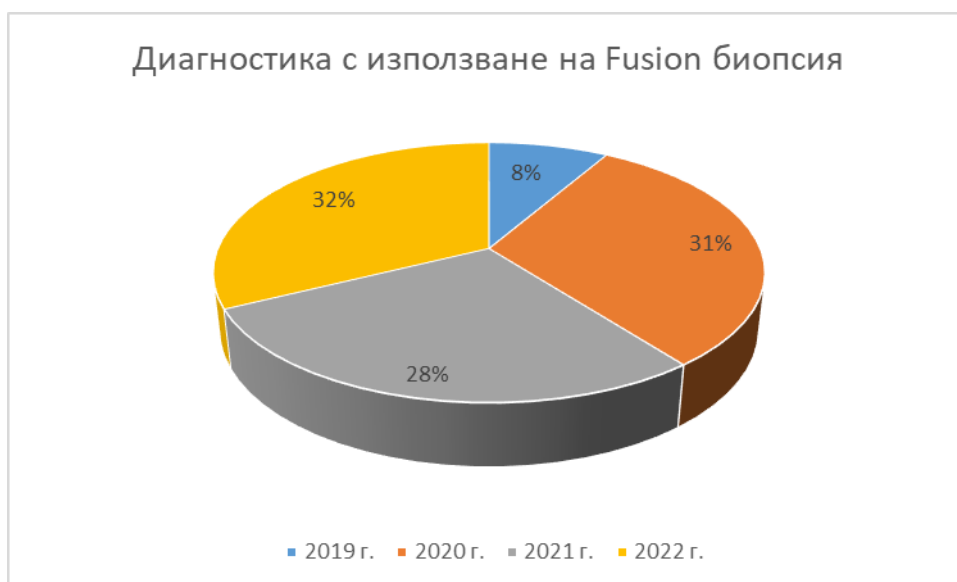
1. Анализ на предоперативни данни

Изследваните пациенти са общо 167, на възраст между 48 и 90 г. Средната възраст на пациентите е 65 г. В процентно отношение, най-голям процент, а именно 38% от пациентите са във възрастовия интервал 60-69 г. (графика 1).



Графика 1. Разпределение на пациентите по възраст

Fusion биопсията е приложена при пациентите в периода 2019-2022 г., като през 2019 г. са извършени 14 диагностични процедури, през 2020 г. – 52, 2021 – 47 и 2022 – 54. Най-голям процент диагностика на простатен карцином с използване на Fusion биопсия е през 2022 г. – 32%, като следва да се има предвид, че периодът е до началото на септември месец.



Графика 2. Разпределение на диагностиката на простатен карцином с използване на Fusion биопсия за периода 2019-2020 г.

2. Анализ на резултати

Всички пациенти са подложени на ядрено-магнитен резонанс в рамките на 3 месеца преди провеждане на Fusion биопсия на простатна жлеза. Стандартен протокол при MRI са T2-притеглени изображения в поне две равнини, дифузионно-претеглен MRI (DWI) и коефициент на апарентна дифузия (ADC). Данни за PI-RADS са налични за 158 от пациентите, като се установява, че като PI-RADS 2 са оценени лезиите при 35 от пациентите (22%), PI-RADS 3 са 64 от пациентите (41%), PI-RADS 4 са 35 от пациентите (22%), PI-RADS 5 са 24 от пациентите (15%).

При 120 от пациентите е използвана венозна анестезия (72% от всички пациенти), а при останалите 47 (28%) – локална анестезия. Предходна простатна биопсия са преминали общо 44 от изследваните пациенти, а един от пациентите е преминал трансуретрална резекция на простатата (TURP). 70,45% от изследваните пациенти са преминали 1 предходна простатна биопсия, 20,45% – 2 предходни простатни биопсии и 9,09% – 3 предходни простатни биопсии (таблица 1).

Таблица 1. Предходни простатни биопсии на пациентите

Брой предходни простатни биопсии	Общ брой пациенти	% отношение спрямо всички пациенти с предходни простатни биопсии
1 предходна простатна биопсия	31	70,45%
2 предходни простатни биопсии	9	20,45%
3 предходни простатни биопсии	4	9,09%

Хистологичният резултат при предходните простатни биопсии на пациентите е: ДПХ – 43 от пациентите; без наличие на простатна тъкан – 1 от пациентите. Анализирайки пациентите с хистологичен резултат аденокарцином от Fusion биопсията, се установява, че:

- 30 от пациентите (34%) са с хистологичен резултат ДПХ от една предходна системна биопсия.
- Повече от една предходна простатна биопсия са имали 10 пациента, като 7 от тях (23% от пациентите с аденокарцином, които имат хистологичен резултат ДПХ от предходна системна биопсия) са имали 2 предходни простатни биопсии и 3 от тях (10%) са имали 3 предходни простатни биопсии (графика 3).

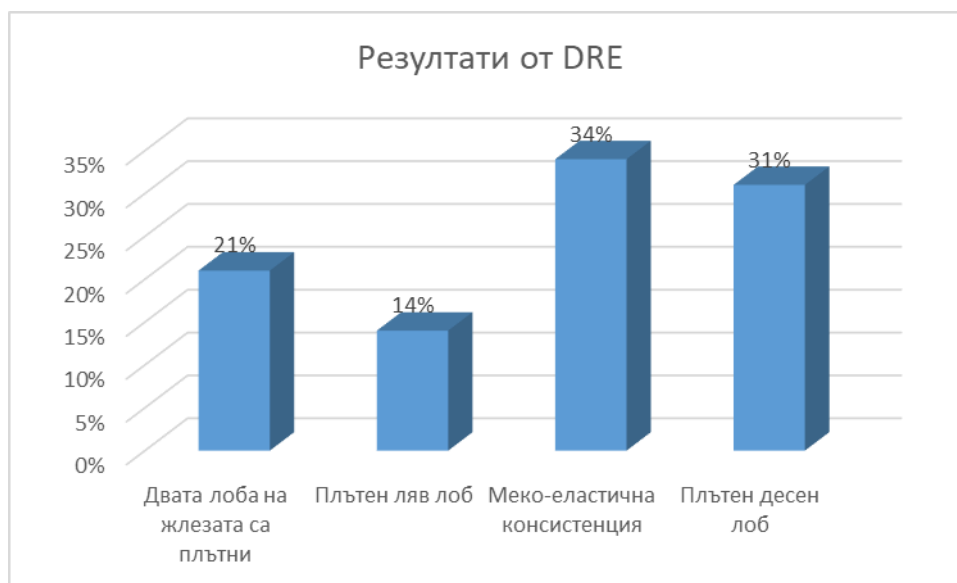


Графика 3. Брой предходни простатни биопсии, при пациенти с аденокарцином от Fusion биопсията, които са с доброкачествен хистологичен резултат от предходна системна биопсия

При 27 от пациентите с верифициран рак на простатата (34%) при дигитално ректално изследване простатната жлеза е с меко-еластична консистенция, без наличие на плътни нодули и без клиничен белег за онкологично заболяване. Анализирайки колко от пациентите с нормално DRE имат простатен карцином, се установяват следните резултати:

- При 26 пациента с нормална палпаторна находка е установен аденокарцином.
- При един пациент хистологичният резултат е STUMP (стромален епителен тумор с неясен малигнен потенциал).

Изводът, до който може да се достигне след анализ на посочените данни е, че дори при пациенти с нормално DRE и без симптоми, Fusion биопсията е надежден диагностичен метод за хистологично верифициране на простатен карцином (графика 4).



Графика 4. Резултати DRE

По отношение на обема на простатните жлези при изследваните пациенти се установява:

- Среден обем – 70,32 ml.
- Най-голям обем на биопсирана простата – 236 ml.
- Най-малък обем на биопсирана простата – 19 ml.

Размерът на жлезата при пациентите е в границите от 32/37/47мм. до 83/63/67мм. Изводът до който може да се достигне е, че дори и при жлези с голям обем, Fusion биопсията е ефективен метод за диагностициране на простатен карцином.

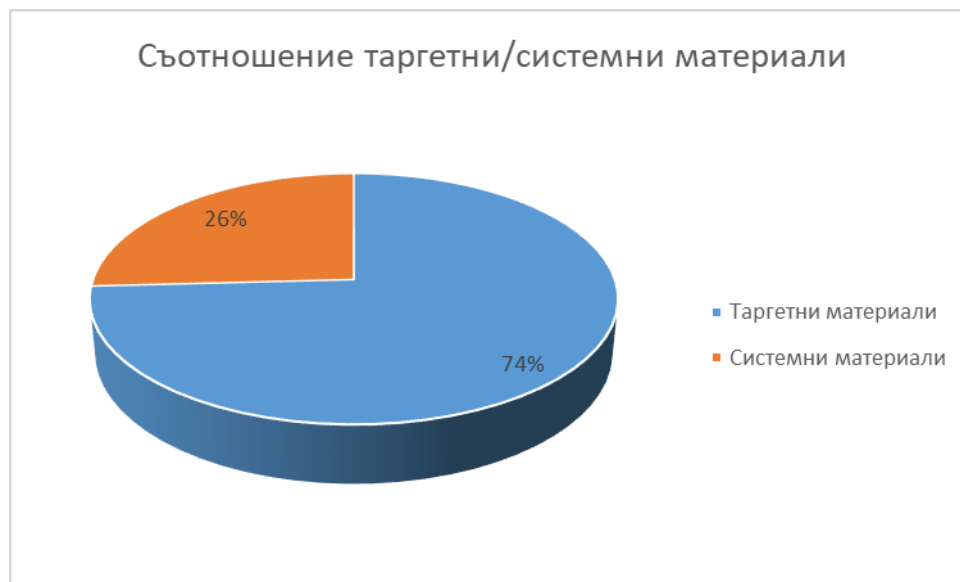
Анализът на взетите материали от всички пациенти показва, че:

- Средно взетите материали са 13.
- Най-много взетите материали са 30.
- Най-малко взетите материали са 6.

Общо взетите материали от пациентите са 1927, като от тях:

- Таргетните материали са 1429 (74% от всички взети материали).
- Системните материали са 498 (26% от всички взети материали).

Съотношението между таргетни и системни материали при пациентите е представено на следващата графика 5.



Графика 5. Съотношение между таргетни и системни материали при пациентите

Хистологичните резултати при пациентите са представени в таблица 2.

Таблица 2. Хистологични резултати

Хистологичен резултат	Брой пациенти	% от пациентите
Ацинарен аденокарцином	5	3%
Аденокарцином	68	48%
Аденокарцином с екстрапростатна екстензия	2	1%
ДПХ	36	22%

ДПХ, ASAP	1	1%
ДПХ, хроничен простатит	37	22%
ДПХ, хроничен простатит, PIN	5	3%
Дуктален аденокарцином	1	1%
Foamy cell аденокарцином	1	1%
Муцинозен аденокарцином	1	1%
STUMP (стромален епителен тумор с неясен малигнен потенциал)	1	1%

Данните установяват, че:

- 87 от пациентите са с резултат ДПХ (52% от всички пациенти).
- 79 от пациентите са с резултат аденокарцином (47% от всички пациенти).
- 1 от пациентите е с резултат STUMP (1% от всички пациенти).

Данните по отношение на измерения простатно-специфичен антиген (PSA) при пациентите са представени в следващата таблица.

Таблица 3. Измерен PSA при пациентите

PSA	ng/ml
Най-нисък PSA	1,39
Най-висок PSA	159,80
Среден PSA	12,69
Най-нисък Free/Total PSA	2,7%
Най-висок Free/Total PSA	33%
Среден Free/Total PSA	12,75%

Видно от представените данни в таблица 1, най-ниският измерен PSA, при биопсираните пациенти, е 1,39 ng/ml, а най-високият – 159,80 ng/ml, като средният PSA е 12,69 ng/ml. По отношение на Free/Total PSA, най-ниската измерена стойност е 2,7 %, най-високата 33 %, като средният Free/Total PSA при пациентите е 12,75 %.

При пациентите с хистологичен резултат ДПХ са установени следните стойности на PSA, както следва:

- Среден PSA – 9,13 ng/ml.
- Най-висок PSA – 26,00 ng/ml.
- Най-нисък PSA – 3,90 ng/ml.

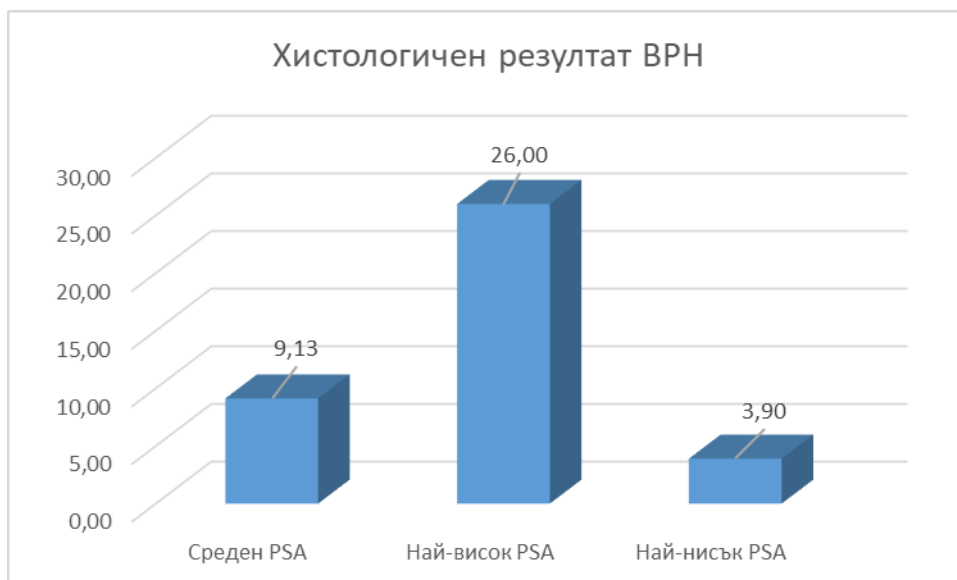
При пациентите с хистологичен резултат ДПХ и хроничен простатит, стойностите на PSA са:

- Среден PSA – 9,55 ng/ml.
- Най-висок PSA – 26,00 ng/ml.
- Най-нисък PSA – 1,39 ng/ml.

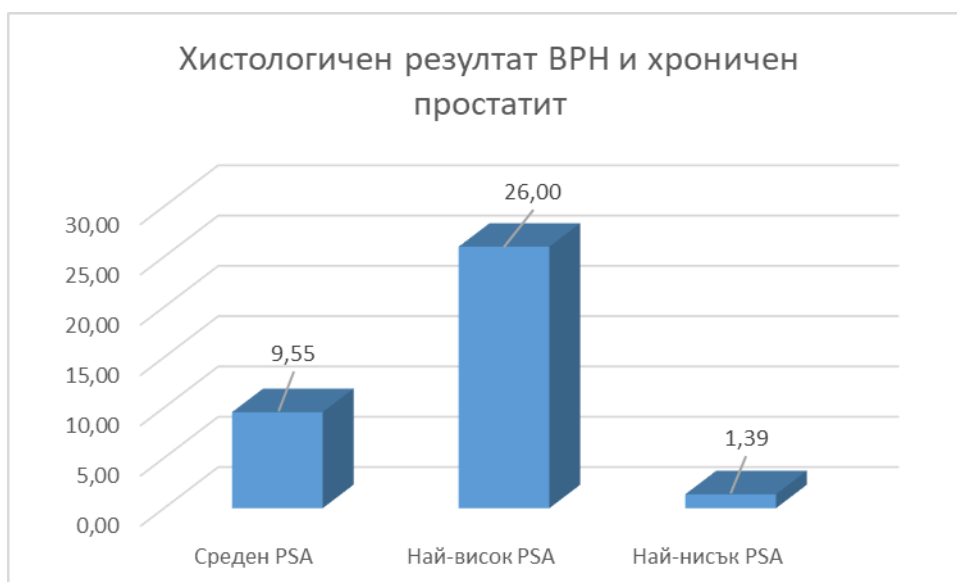
При пациентите с хистологичен резултат аденокарцином, стойностите на PSA са:

- Среден PSA – 15,39 ng/ml.
- Най-висок PSA – 159,80 ng/ml
- Най-нисък PSA – 3,33 ng/ml.

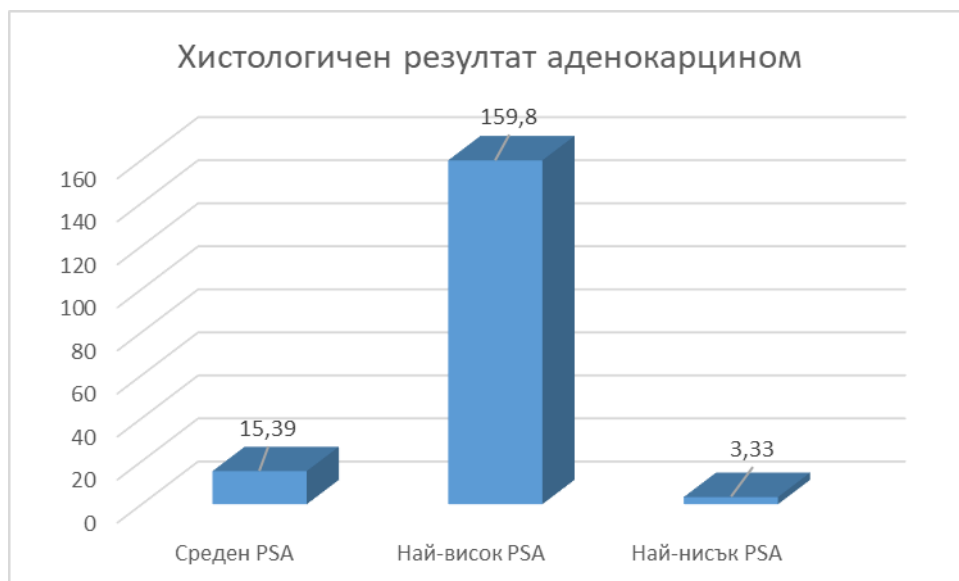
Графичното представяне на резултатите по отношение на най-нисък, най-висок и среден PSA, при пациенти с хистологичен резултат ДПХ, ДПХ и хроничен простатит и аденокарцином, са представени на графики 6, 7 и 8.



Графика 6. *PSA при хистологичен резултат ДПХ*

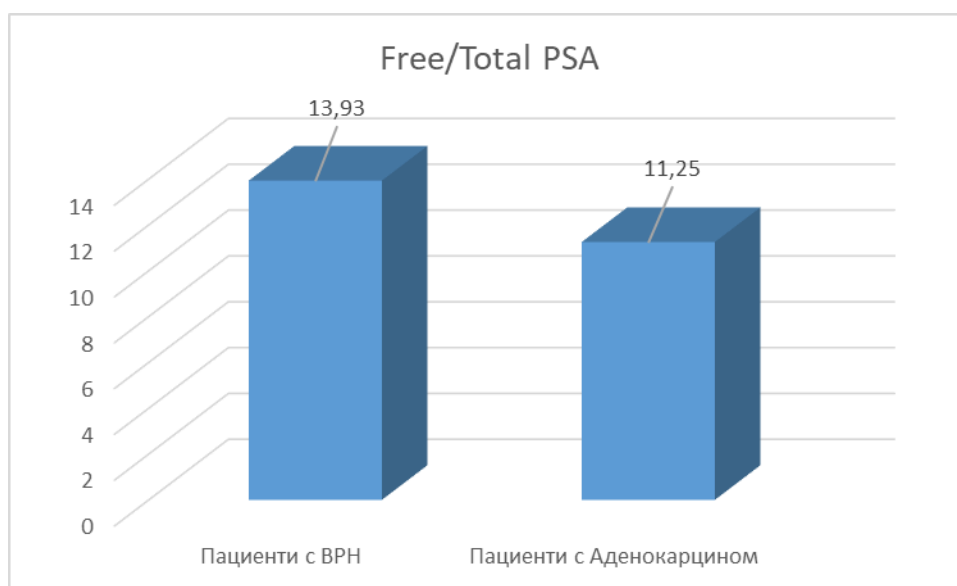


Графика 7. *PSA при хистологичен резултат ДПХ и хроничен простатит*



Графика 8. PSA при хистологичен резултат аденокарцином

Данните на пациентите показват корелация между измерен PSA и хистологичен резултат простатен карцином. Средният установен Free/Total PSA при пациентите с BPH е 13,93%, а при пациентите с аденокарцином е 11,25%. Данните са представени на графика 9.



Графика 9. Среден Free/Total PSA при пациенти с BPH и при пациенти с аденокарцином

При пациентите с хистологичен резултат аденокарцином се установява:

- Общо взети проби са 981.
- Най-малко взетите проби от пациент са 6.
- Най-много взетите проби от пациент са 22.
- Средно взетите проби са 12.
- Общо положителните проби за аденокарцином са 304.
- Средно положителните проби са 5.

- Положителните проби за аденокарцином са 31% от всички проби (304 броя).
- Отрицателните проби за аденокарцином са 69% от всички проби (677 броя).

Съотношението между положителни и отрицателни проби е 31:69. В обобщен вид данните са представени в следващата таблица 4.

Таблица 4. *Резултати от пробите при пациенти с хистологичен резултат аденокарцином*

Резултати от пробите	Брой проби	% отношение
Положителни проби	304	31%
Отрицателни проби	677	69%
Общо взети проби	981	100%

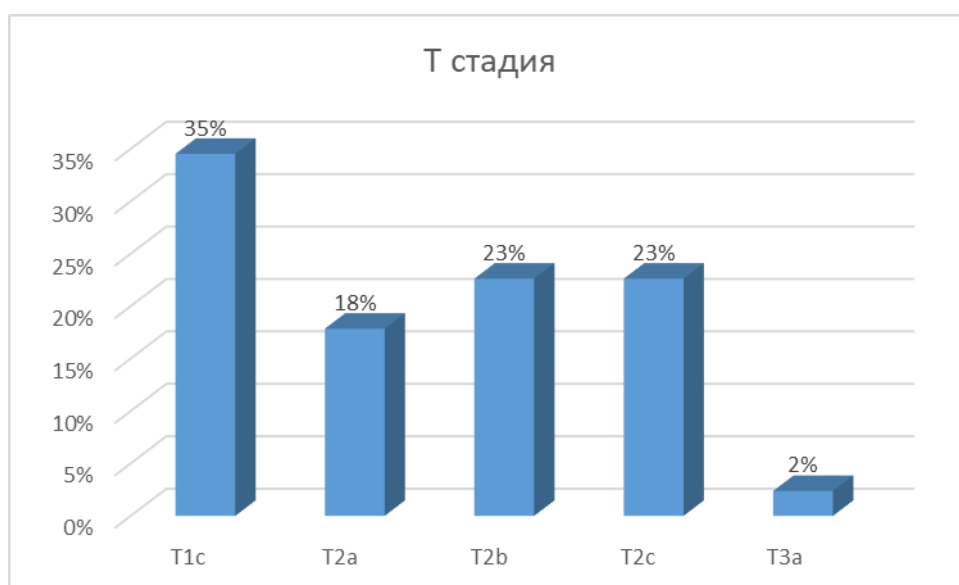
От всички 79 пациенти с хистологичен резултат ДПХ, 6 от пациентите имат атипична дребноацинарна пролиферация (ASAP), а 11 от пациентите имат простатна интраепителна неоплазия (High grade PIN). Процентното отношение е представено на следващата графика 10.



Графика 10. Съотношение между пациентите с ASAP и пациентите с High grade PIN, спрямо всички пациенти с хистологичен резултат BPH

Данните за стадирането при пациентите показват, че:

- 35% от пациентите са с простатен карцином T1c, т.е. тумор, доказан след биопсия поради завишен PSA, без палпаторна находка от DRE
- 18 % от пациентите са със стадий T2a – туморът обхваща половината лоб или по-малко.
- T2b е диагностициран при 23% от пациентите, т.е. туморът при тях обхваща повече от половината лоб, но не и двата лоба.
- 23% от пациентите са с T2c – туморът обхваща и двата лоба.
- 2% от пациентите са с T3a, като при тях е установено едностранно или двустранно преминаване на тумора през капсулата.



Графика 11. Съотношението на T стадия, спрямо всички пациенти с аденокарцином

В зависимост от Gleason score, разпределението на пациентите с хистологичен резултат аденокарцином, е представено в следващата таблица.

Таблица 5. Gleason score на пациентите с аденокарцином

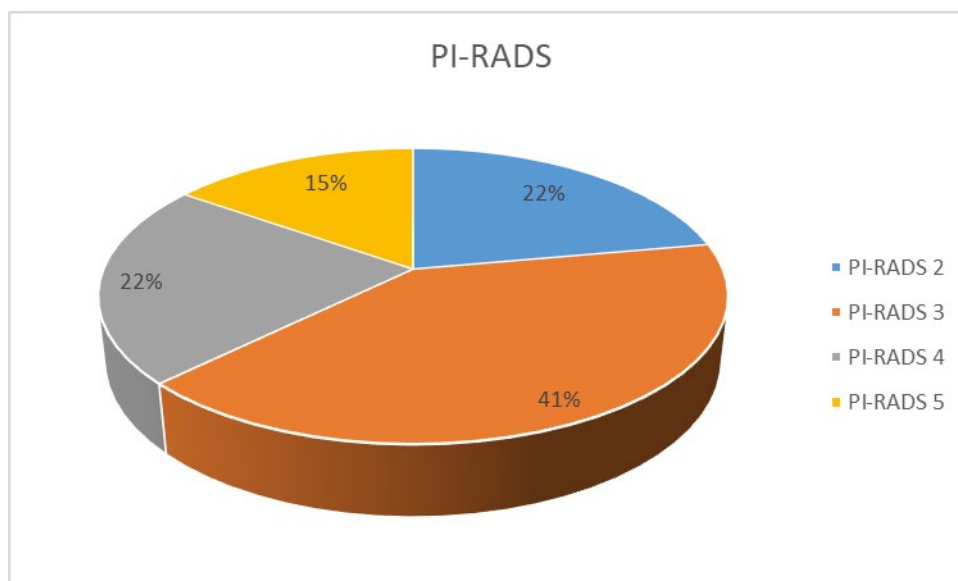
Риск	Групи (ISUP)	Gleason score	Брой пациенти	% от пациентите с аденокарцином
Нисък риск	Група 1	Gleason score 6	23	26%
Среден риск	Група 2	Gleason score 7 (3+4)	25	29%
	Група 3	Gleason score 7 (4+3)	9	10%
Висок риск	Група 4	Gleason score 8	19	22%
	Група 5	Gleason score 9-10	11	13%

Gleason score при пациентите показва, че:

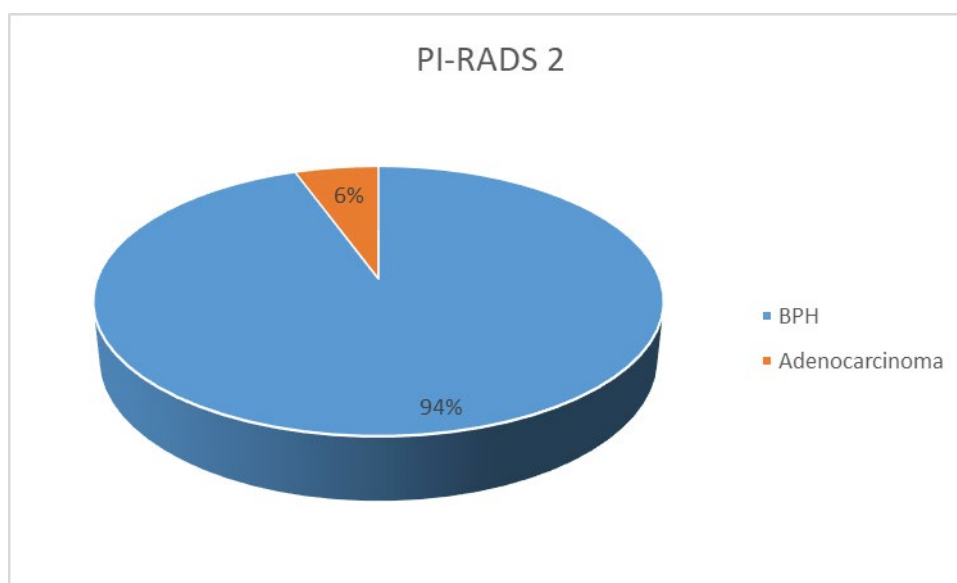
- Нисък риск се установява при 26% от пациентите с хистологичен резултат аденокарцином. При тези пациенти, въпреки че е малко вероятно туморът да се разпространи в други органи и тъкани, следва да се извърши оперативно лечение или активно наблюдение след информирано решение на пациента.
- Среден риск се установява общо при 39% от пациентите.
- Висок риск е установен при 35% от пациентите.

Данни за PI-RADS са налични за 158 от пациентите, като се установява, че:

- PI-RADS 2 са 35 от пациентите (22%).
- PI-RADS 3 са 64 от пациентите (41%).
- PI-RADS 4 са 35 от пациентите (22%).
- PI-RADS 5 са 24 от пациентите (15%).



Графика 12. Данни за PI-RADS при пациентите



Графика 13. Хистологичен резултат ДПХ и аденокарцином при пациенти с PI-RADS 2

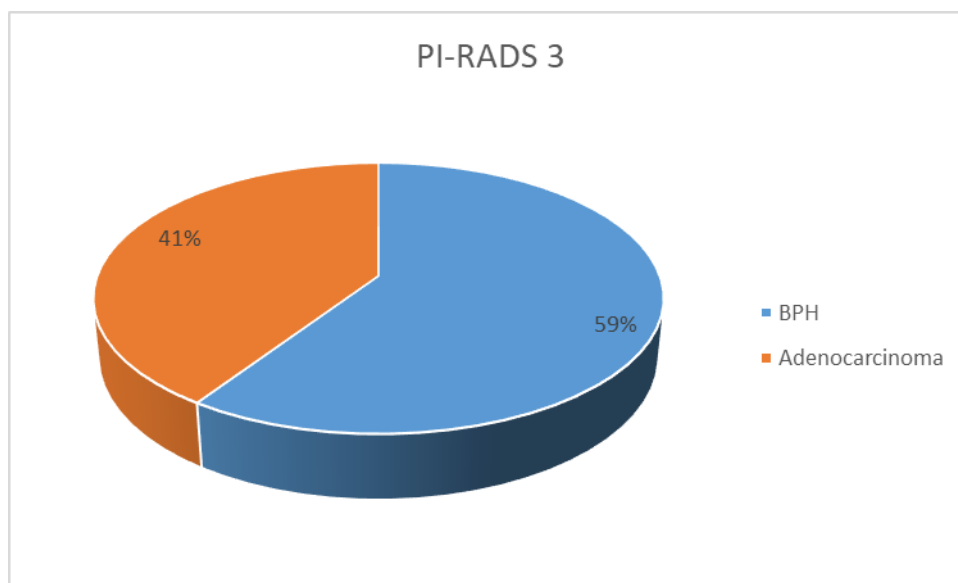
Данните на графика 13 показват, че 33 (94%) от пациентите с PI-RADS 2 (общо 35) са с хистологичен резултат ДПХ, а останалите 2 (6%) с аденокарцином.

При пациентите с PI-RADS 3 (общо 64) се установява, че:

- С хистологичен резултат ДПХ са 38 от пациентите (59%).

- С хистологичен резултат аденокарцином са 26 от пациентите (41%).

Данните са представени на графика 14.



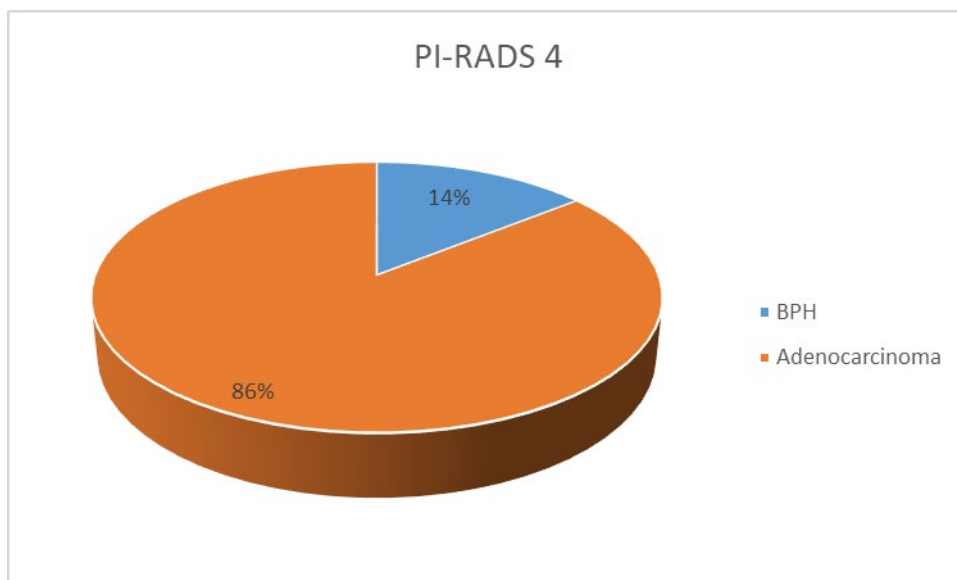
Графика 14. Хистологичен резултат ДПХ и аденокарцином при пациенти с PI-RADS 3

От общо 35 пациенти с PI-RADS 4 (графика 15):

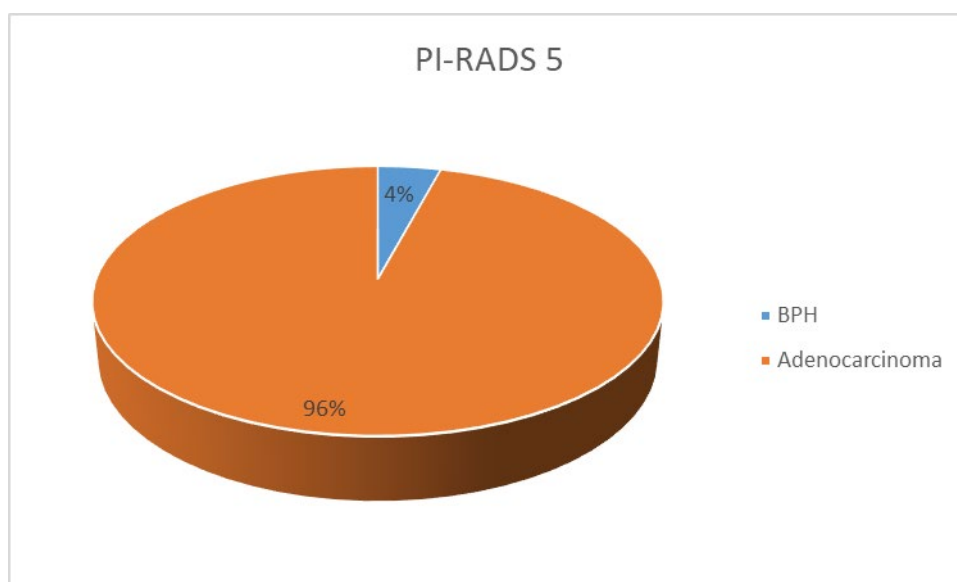
- С хистологичен резултат ДПХ са 5 от пациентите (14%).
- С хистологичен резултат аденокарцином са 30 от пациентите (86%).

От общо 24 пациенти с PI-RADS 5 (графика 16):

- С хистологичен резултат ДПХ е 1 от пациентите (4%).
- С хистологичен резултат аденокарцином са 23 от пациентите (96%).



Графика 15. *Хистологичен резултат ДПХ и аденокарцином при пациенти с PI-RADS 4*



Графика 16. *Хистологичен резултат ДПХ и аденокарцином при пациенти с PI-RADS 5*

В обобщен вариант, данните за хистологичен резултат ДПХ и аденокарцином при пациентите с PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 и PI-RADS 5 са представени в следващата таблица 6.

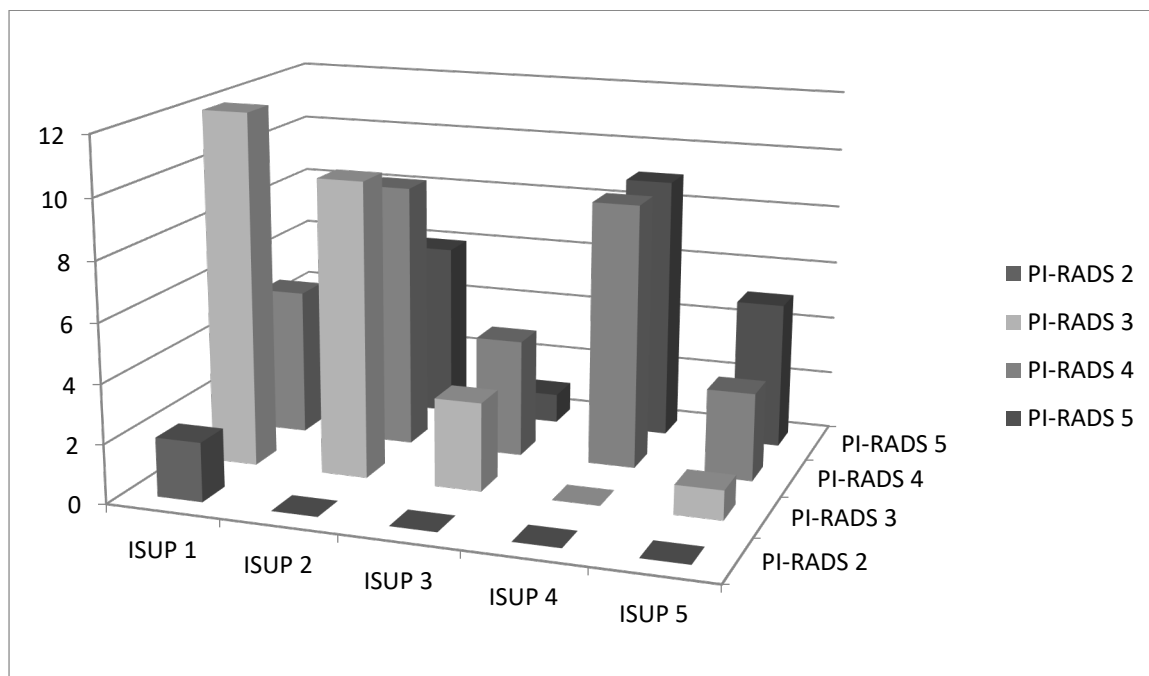
Таблица 6. Данни за хистологичен резултат ДПХ и аденокарцином при пациентите с PI-RADS 2, PI-RADS 3, PI-RADS 4 и PI-RADS 5

PI-RADS	Хистологичен резултат	Брой пациенти	% отношение
PI-RADS 2	BPH	33	94%
	Adenocarcinoma	2	6%
PI-RADS 3	BPH	38	59%
	Adenocarcinoma	26	41%
PI-RADS 4	BPH	5	14%
	Adenocarcinoma	30	86%
PI-RADS 5	BPH	1	4%
	Adenocarcinoma	23	96%

Корелацията между висок PI-RADS и висок ISUP grade:

- При двамата пациенти с PI-RADS 2, ISUP grade е 1.
- При общо 26 пациенти с PI-RADS 3 се установява ISUP grade 1 при 12 пациенти, ISUP grade 2 при 10 пациенти, ISUP grade 3 при 3 пациенти, ISUP grade 4 не е установен, а ISUP grade 5 е установен при 1 пациент.
- При общо 30 пациенти с PI-RADS 4 се установява ISUP grade 1 при 5 пациенти, ISUP grade 2 при 9 пациенти, ISUP grade 3 при 4 пациенти, ISUP grade 4 при 9 пациенти и ISUP grade 5 при 3 пациенти.
- При общо 23 пациенти с PI-RADS 5 се установява ISUP grade 1 при 2 пациенти, ISUP grade 2 при 6 пациенти, ISUP grade 3 – при 1 пациент. ISUP grade 4 при 9 пациенти, ISUP grade 5 при 5 пациенти.

Сравнението между ISUP grade и PIRADS score при пациентите с хистологичен резултат аденокарцином е представено в следващата фигура 1.



Графика 17. Съотношение между ISUP grade и PIRADS score при пациентите с хистологичен резултат аденокарцином.

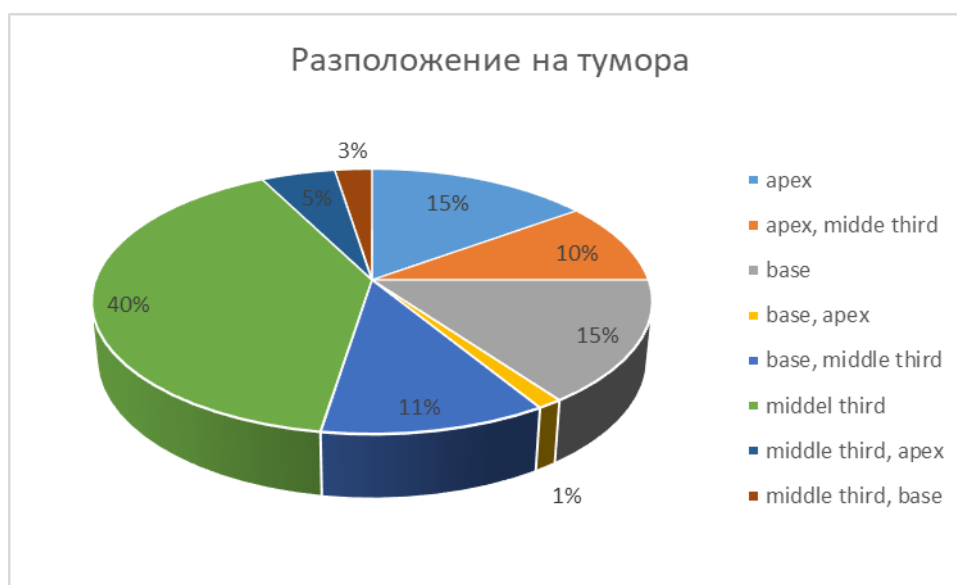
Значима корелация се установява спрямо процента пациенти с хистологично верифициран аденокарцином на простатата и PI-RADS класа. Корелация се установява също между PI-RADS 4 и PI-RADS 5 класовете, и клинично значимия рак на простатата ($ISUP \geq 2$). ISUP 4 и ISUP 5 се наблюдават почти изцяло при пациенти с PI-RADS 4 и PI-RADS 5 зони. Изключение прави само един пациент с ISUP 5 хистологичен резултат при суспектна зона от MRI, класифицирана като PI-RADS 3.

Разположението на тумора при пациентите (общо 80, за които има данни) е както следва:

- апекс – 12 пациенти.
- апекс, средна трета – 8 пациенти.
- база – 12 пациенти.

- база, апекс – 1 пациент.
- база, средна трета – 9 пациенти.
- средна трета – 32 пациенти.
- средна трета, апекс – 4 пациенти.
- средна трета, база – 2 пациенти.

При 25 пациента верифицираните туморни формации са разположени в предната и апикалната част на простатата, които традиционно са по-трудни зони за трансректална иглена биопсия. Процентното разположение на тумора при пациентите визуално е представено на следващата графика 16.



Графика 16. Разположение на тумора (% отношение спрямо пациентите)

От всички пациенти с простатен карцином перинеурална инвазия е установена при общо 20 (23% от пациентите), като:

- лява страна – 5 от пациентите (25% от пациентите с перинеурална инвазия).
- дясна страна – 6 от пациентите (30% от пациентите с перинеурална инвазия).

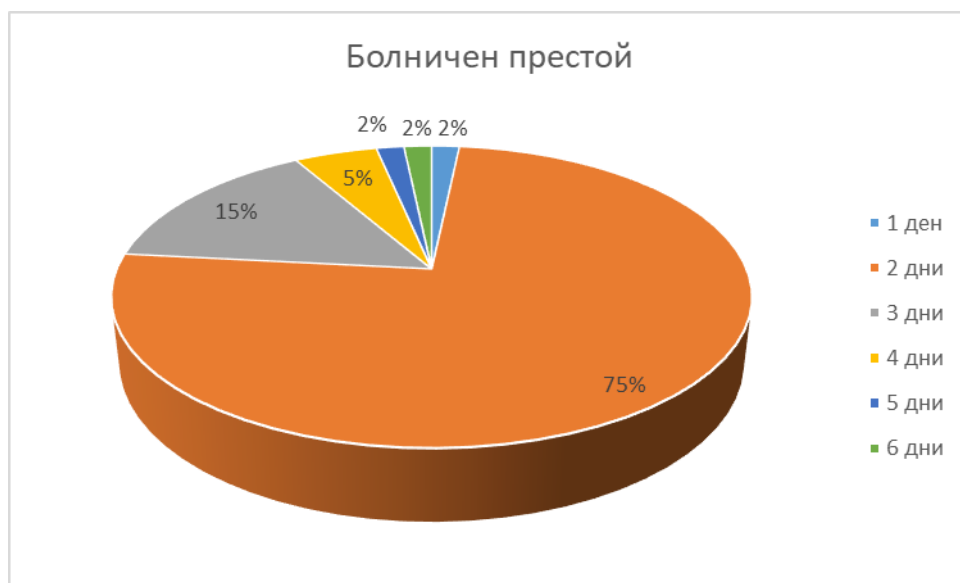
- двустранно – 4 от пациентите (20% от пациентите с периневрална инвазия).
- неуточнена – 5 от пациентите (25% от пациентите с периневрална инвазия).

Болничният престой при пациентите е между 1 и 6 дни, като средният е 2 дни. Наличните данни за болничния престой са за 120 от изследваните пациенти и са представени в следващата таблица 8.

Таблица 8. Болничен престой на пациентите

Болничен престой	Брой пациенти	% от пациентите
1 ден	2	2%
2 дни	90	75%
3 дни	18	15%
4 дни	6	5%
5 дни	2	2%
6 дни	2	2%

Видно от данните в таблица 8, най-голям процент от пациентите (75%) са с болничен престой от 2 дни (графика 17).



Графика 17. Графично представяне на дневния престой на пациентите, при които е проведена Fusion биопсия

Фебрилитет след прилагане на Fusion биопсия, е установен при само при четирима от пациентите, или 2% от всички пациенти (графика 24). Температурните пикове не продължиха повече от две денонощия и инфекцията се овладя със стандартен курс на лечение с антибиотици от групата на хинолоните.



Графика 18. Фебрилитет при пациентите, след прилагане на Fusion биопсия

Биопсирани лезии при пациентите са:

- Най-голям размер – 53 mm.
- Най-малък размер – 4 mm.
- Среден размер – 14 mm.

Биопсирани лезии са в интервала от 4 до 53 mm, като средният им размер е 14 mm.

V. ОБОБЩЕНИЕ И ИЗВОДИ

Прилагането на трансректална Fusion биопсия за диагностика на простатен карцином има своите значителни предимства, а именно че дори при пациенти с нормално дигитално ректално изследване, Fusion биопсията ефективно диагностицира простатен карцином; работи ефективно дори при жлези с голям обем; довежда до малък процент фебрилитет и септицемия при пациентите, намаляване до минимум на фалшиво негативните резултати и др.

Изводи – при прилагането на трансректална Fusion биопсия се установява:

- Прецизно маркиране на суспектния участък.
- Възможност за насочване на иглата към съмнителната зона с максимална точност.
- Подходящ метод за диагностициране на карцином на простата при пациенти с нормална консистенция на жлезата при дигитално ректално изследване.
- Ефективен диагностичен метод дори при жлези с голям обем.
- Достигане до трудно достъпни зони, разположени вентрално и апикално.
- Намалените фалшиво негативни резултати намаляват необходимостта от провеждане на повторна биопсия.
- Корелацията между висок PI-RADS клас на установените лезии и хистологично верифициран клинично значим простатен карцином доказва висока диагностична стойност.
- Необходимо е малко време за провеждане на манипулацията – средно 10 минути.
- Малък брой пациенти с фебрилитет след биопсията, като при всички тях фебрилитетът и инфекцията се овладяват за две денонощия със стандартен антибиотичен курс с флуорохинолони.
- Среден болничен престой от 2 дни.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Простатният карцином в световен мащаб е едно от водещите злокачествени онкологични заболявания. Ракът на простата може да бъде локално ограничен (туморната тъкан е разпространена органно ограничено), локално авансирал (с разпространение (инфилтрация) в съседни органи и тъкани) и метастатичен (в случаите, когато е разпространен в кости и лимфни възли). Липсващата симптоматика, както и неспецифичната такава, довеждат до късно диагностициране на простатния карцином. Липса на оплаквания се наблюдава при 47% от мъжете, които са с доказан простатен карцином, в авансирал стадий. Симптоми при пациентите се наблюдават след настъпване на проблеми с уринирането. Простатният карцином обикновено се развива бавно и много мъже нямат субективни оплаквания.

Технологията, която се използва за извършване на фюжън биопсия комбинира използваните технологии на трансректалната ехография и ядрено-магнитния резонанс. Възможността на технологията на фюжън биопсията да взема хистологичен материал на база индивидуална схема за всеки пациент от суспектните участъци, осигурява по-голяма възможност за откриване на простатен карцином. Фюжън биопсията е подходящ метод за откриване рак на простатата при пациенти, при които са установени високи нива на PSA туморен маркер, както и при пациенти с висок PI-RADS стадий от проведен ядрено-магнитен резонанс. Методът предоставя бързо възстановяване и рискът от възникване на инфекция е минимален. Методът осигурява възможност за хистологично верифициране на тумори, независимо от локализацията им в простатата. Fusion биопсията е прецизен и безопасен метод за диагностика на простатен карцином. Корелацията между висок PI-RADS клас на установените лезии и хистологично верифициран клинично значим простатен карцином доказва висока диагностична стойност. Методът е подходящ както за повторно биопсично изследване след предходни отрицателни системни биопсии, така и за инициална простатна биопсия, особено при лезии, които не се палпират при

дигитален преглед, например лезии разположени в предната и апикалната част на жлезата.

VII. НАУЧНИ ПРИНОСИ

Дисертационният труд има няколко научни приноса:

- **Първият научен принос** се отнася до анализираната диагностика на простатен карцином включваща скрининг и ранно откриване, генетично изследване за наследствен рак на простатата, клинична диагноза, дигитално ректално изследване, простатно-специфичен антиген (PSA), биомаркери, ултразвукова диагностика (TRUS) и магнитен резонанс (MRI), костно сканиране (сцинтиграфия) и ПЕТ скенер.
- **Вторият научен принос** е свързан с представената специфика на трансректален и трансперинеален подход при Fusion биопсията за диагностициране на карцином на простатата, както и изготвеният сравнителен анализ между Fusion биопсия и класическата трансректална ултразвукова биопсия (TRUS).
- **Третият научен принос** е проведеното изследване, доказващо значителните предимства на трансректална Fusion биопсия за диагностика на простатен карцином.
- **Четвъртият научен принос** е установената корелация между PI-RADS категорията и патологичния резултат след Fusion биопсия на простатата.

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ

1. Abushev. P. A correlation between the PI-RADS score and the pathological outcome post multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion-guided prostate biopsy. Varna medical forum. 2023; брой 1
2. Д. Анакиевски, Р. Маринов, И. Гочева, В. Николов, П. Абушев. Робот-асистирана трансвезикална простатектомия. Уронет. 2022; брой 3, с. 69-71.
3. Д. Анакиевски, Р. Маринов, И. Гочева, В. Николов, П. Абушев. Робот-асистирана радикална простатектомия. Уронет. 2021; брой 3, с. 3-4.
4. Д. Анакиевски, Р. Маринов, И. Гочева, В. Николов, П. Абушев. Лапароскопска радикална простатектомия. Уронет. 2018; брой 2, с. 9-10.