ВОЗМОЖНОСТИ МРТ И ТРУЗИ FUSION-НАВИГАЦИИ ПРИ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.Д. Каприн – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, чл.-корр. РАН, генеральный директор
Б.Я. Алексеев – д.м.н, профессор, зам. ген. директора по науке
А.А. Костин – д.м.н., профессор, первый зам.ген. директора
Н.А. Рубцова – д.м.н., руководитель отделения рентгенодиагностики
С.О. Степанов – д.м.н.,руководитель отделения ультразвуковой диагностики
К.М. Нюшко – к.м.н., вед. науч. сотрудник отделения онкоурологии
***Д.В. Долгачева** – аспирант отделения ультразвуковой диагностики
Н.С. Скрепцова – к.м.н, науч. сотрудник отд. ультразвуковой диагностики
И.С. Мамонтова – врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики

Московский Научно-Исследовательский Онкологический Институт им. П.А. Герцена – филиал федерального ГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ
125284 Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- рак предстательной железы
- биопсия предстательной железы
- МРТ и ТРУЗИ fusion-навигация

РЕЗЮМЕ:
Представлен обзор литературы, посвященный вопросам диагностики рака предстательной железы (РПЖ), а именно применению Fusion-технологии, методики, которая позволяет совмещать в режиме реального времени данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования, а также выполнять прицельную биопсию ПЖ с учетом выявленных изменений.
В обзор включены русскоязычные и зарубежные статьи, в которых обсуждались не только преимущества, но и ограничения использования методики биопсии предстательной железы в верификации злокачественной патологии. При подготовке материала были использованы основные интернет-ресурсы: PubMed, научная электронная библиотека (elibrary), SciVerse (ScienceDirect), Scopus.
В ходе анализа доступной литературы, авторы обсуждают проблему диагностики РПЖ, трудности, возникающие при использовании традиционно применяемых способах биопсии. В настоящем обзоре уделено особое внимание возможностям МРТ/ТРУЗИ Fusion-навигации в диагностике РПЖ в качестве альтернативы другим, наиболее широко применяемым на практике методикам, как при первичной биопсии, так и при повторных манипуляциях.
Выводы: ключевым аспектом применения МРТ/ТРУЗИ Fusion-навигации является возможность выполнения прицельной биопсии именно участков подозрительных по наличию злокачественных изменений в ткани предстательной железе, что повышает точность диагностики новообразований. Выше описанный способ биопсии представляется крайне перспективным в рамках уточняющей диагностики локализованных форм РПЖ. Доказана информативность в определении клинически значимого РПЖ и точности локализации процесса, особенно в передних отделах железы, по сравнению с 12-точковой биопсией. В то же время, данная манипуляция, по сравнению с традиционной методикой биопсии, требует наличия современного оборудования, а также высоко квалифицированного персонала.

POSSIBILITIES OF MRI AND TRANSRECTAL ULTRASOUND FUSION-GUIDED BIOPSY FOR PROSTATE CANCER DETECTION (LITERATURE REVIEW)

Kaprin A.D. – MD, PhD, professor
Alekseyev B.YA. – MD, PhD, professor
Kostin A.A. – MD, PhD, professor
Rubtsova N.A. – MD, PhD, professor
Stepanov S.O. – MD, PhD, professor
Nyushko K.M. – MD, PhD
***Dolgacheva D.V.** – MD, post-graduate
Skreptsova N.S. – MD, PhD
Mamontova I.S. – MD

Moscow Scientific-Research Oncologic Institute named after P.A. Gertsen, Moscow branch «National medical-research radiologic center»
3, 2nd Botkinsky passage, Moscow, Russian Federation, 125284

KEY-WORDS:

- prostate cancer
- prostate biopsy
- MRI/TRUS fusion guided biopsy

ABSTRACT:
Literature review is dedicated to the diagnosis of prostate cancer (PCa), namely the use of Fusion-technology, a technique which allows you to combine real-time data of magnetic resonance imaging (MRI) and transrectal ultrasound (TRUS), as well as to perform biopsy of the prostate, taking into consideration previously detected changes.

***Адрес для корреспонденции (Correspondence to):** Долгачева Дарья Вячеславовна (D.V. Dolgacheva), dolgatcheva@mail.ru*

Статья поступила в редакцию в мае 2015 года.

Review includes russian-language and foreign articles that discuss not only benefits, but also limit of the use of methods of prostate biopsy in verification of malignant pathology. Review is based on data of main online resources: PubMed, Scientific Electronic Library (elibrary), SciVerse (ScienceDirect), Scopus.

During analysis of available literature, authors discuss the problem of prostate cancer diagnostics, difficulties encountered when using of traditional biopsy methods.

Review pays special attention to MRI/TRUS Fusion-navigation in diagnosis of prostate cancer as an alternative to other, more widely used in practice methods as for initial biopsy and for repeated manipulations.

Conclusions: A key aspect of the application of MRI/TRUS Fusion-navigation is the ability to perform precisely targeted biopsy of suspicious sites by the presence of malignant changes in prostate tissue, which increases the accuracy of diagnosis of tumors. Above described method of biopsy is extremely promising as part of specifying diagnostics of localized forms of prostate cancer. Methodics appeared informative in identifying clinically significant prostate cancer and accurate for localization of process, especially in front parts of the prostate, compared with 12 traditional points of biopsy. At the same time, this manipulation, compared with traditional biopsy technique, requires advanced equipment and highly skilled personnel.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Ежегодно в мире регистрируют более 600000 новых случаев РПЖ. Именно по этой причине диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации.

В России в 2012 году зарегистрировано 27046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100000 мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83%, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя. Локализованный РПЖ диагностирован у 44,8% больных, местно-распространенный – у 34,9% пациентов. Лимфогенно-диссеминированный и метастатический РПЖ, при котором уже невозможно проведение радикального лечения, верифицирован у 18,5% больных [1]. РПЖ является относительно медленно прогрессирующим заболеванием. На ранних этапах заболевание протекает бессимптомно, и зачастую больной обращается к врачу слишком поздно, когда проведение радикального лечения невозможно. Несмотря на активное внедрение ПСА-диагностики и применения в ряде клиник скрининговых программ, направленных на раннее выявление заболевания и снижение смертности от РПЖ, количество больных, страдающих запущенными формами данной патологии, остается достаточно высоким [2].

В настоящее время ни один из современных неинвазивных методов диагностики не могут стать альтернативой биопсии предстательной железы (ПЖ). Биопсия является завершающим этапом первичной диагностики РПЖ, основой, позволяющей получить гистологическую верификацию заболевания и начать своевременное адекватное лечение, что особенно важно в условиях увеличения распространенности данной патологией. Во всем мире широко известна методика секстантной биопсии, предложенная K.K. Hodge с соавт. в 1989 г., согласно которой забор материала производился трансректально из 6 точек: в области верхушки железы, в средней части железы, ближе к основанию ПЖ в парасагитальных плоскостях обеих долей [3]. В последующем данная оригинальная методика была неоднократно модифицирована T.A. Stamey в 1995 г., P.J. Littrup и S.E. Bailey в 2000 г. и дополнена проведением биопсии из латеральных отделов периферической зоны обеих долей [4, 5]. На протяжении последних лет наибольшее практическое применения нашла 12-точковая трансректальная биопсия под контролем ультразвукового исследования.

Однако ТРУЗИ обладает рядом ограничений, снижающих его информативность в выявлении РПЖ: затруднение визуализации базального и апикального отделов ПЖ, отсутствие числено подтвержденных критериев оценки выявленных изменений, возможность деформации периферической зоны предстательной железы во время исследования. Наличие болевого синдрома и различных патологических изменений в нижних отделах прямой кишки также ограничивают информативность исследования в, силу невозможности проведения сканирования в полном объеме [6], таким образом, прогностическая ценность положительного результата ТРУЗИ в диагностике РПЖ не превышает 40–43% [7].

Несмотря на широкое применение в клинической практике для верификации РПЖ 12-точковой биопсии под контролем ТРУЗИ, данный способ не может использоваться для прицельной биопсии, поскольку очаговые изменения ПЖ при эхографии не всегда удается визуализировать, что обуславливает значительное число ложноотрицательных результатов, достигающих 35% [8]. По данным литературы чувствительность трансректальной биопсии при верификации РПЖ не превышает 44%, а для промежностной сатурационной расширенной биопсии (из ≥24 точек) - 62,5%. Применение методики гистосканинга в качестве навигации

трансректальной биопсии не позволяет существенно повысить точность выполняемого исследования. Частота выявления РПЖ при использовании гистосканинга составляет всего 38% [9].

Повышение эффективности диагностики и точное определение локализации очагов опухоли в ПЖ является чрезвычайно актуальной задачей, решение которой позволит оптимизировать алгоритм проводимого лечения и определить наиболее эффективный метод терапии в конкретной клинической ситуации.

По данным J.J. Fütterer с соавт. (2012 г.) МРТ в выявлении и определении распространенности РПЖ обладает более высокими показателями диагностической эффективности, по сравнению с ТРУЗИ. Чувствительность МРТ и УЗИ при клинически значимом (агрессивном) РПЖ в среднем составляют 88 и 55%, соответственно [10].

Многочисленные исследования продемонстрировали неоспоримые преимущества методики мультипараметрической МРТ (мп-МРТ) при проведении первичной диагностики у пациентов с подозрением на РПЖ. мп-МРТ характеризуется высокой тканевой и пространственной визуализацией, что позволяет улучшить качество и количество диагностической информации в оценке характера, локализации и распространенности изменений ПЖ [11]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), для выявления РПЖ необходимо выполнять МРТ, с включением в протокол исследования, как минимум 2-х функциональных методик (диффузионной и перфузионной МРТ), в сочетании с Т2 взвешенными изображениями (ВИ), дающими полноценное представление о зональной анатомии ПЖ. Диффузионная и перфузионная МРТ выполняются в условиях параметрического сканирования и позволяют выполнять численную оценку функциональных особенностей тканей.

При диффузионной МРТ *in vivo* получают изображения биологических тканей, взвешенных по диффузии молекул воды на микроструктурном уровне. Разница степени диффузии в различных тканях позволяет оптимизировать выявление патологических изменений (диффузия в опухолях значительно ниже). Степень диффузии количественно характеризует коэффициент диффузии.

В основе перфузионной МРТ заложены особенности градиентов накопления и скорости прохождения контраста через различные ткани. Особенности ангиогенеза в опухолевых тканях позволяют более четко визуализировать патологические очаги при внутривенном контрастном усилении. В опухоли отмечается патологическая васкуляризация, повышенная проницаемость сосудов и как следствие атипичное накопление контрастного вещества [6].

По результатам анализа T. Hambrock (2012 г.), проведение мп-МРТ позволило выявить РПЖ у 38–59% пациентов, имеющих в анамнезе негативные биопсии под контролем ТРУЗИ [12]. Основной причиной гиподиагностики при пункциях под контролем ТРУЗИ является недооценка клинически значимых очагов. Ограниченная информативность эхографии в диагностике локализованных форм РПЖ приводит в 36-46% случаев к недооценке агрессивности опухоли при пункционной биопсии под контролем ТРУЗИ [13]. В ряде случаев к снижению диагностической эффективности приводят технические трудности ТРУЗИ, ограничивающие доступ при биопсии передних отделов ПЖ.

Использование МРТ как метода навигации для прицельной биопсии ПЖ обладает бесспорными преимуществами, однако требует дорогостоящего технического обеспечения, что ограничивает его широкое применение в клинической практике.

В последнее десятилетие активно развиваются гибридные технологии, позволяющие объединять диагностическую информацию различных модальностей. В связи с этим, особое внимание заслуживает Fusion-технология, совмещающая данные МРТ и ультразвукового исследования в режиме реального времени. Такое совмещение позволяет выполнять прицельную биопсию ПЖ под контролем ТРУЗИ, с учетом выявленных изменений при МРТ.

Kaplan A. с соавт. (2002 г.) впервые описали результаты прицельной биопсии ПЖ с МРТ/ТРУЗИ Fusion-навигацией у двух пациентов с рецидивным повышенным уровнем ПСА после лучевой терапии, проведенной по поводу РПЖ. В результате исследования в 3 из 4 биоптатов морфологический диагноз удалось верифицировать [14].

На сегодняшний день, практически у всех крупных производителей медицинской техники имеются технологии fusion, позволяющие совмещать в режиме реального времени данные МРТ и УЗИ (Philips/PercuNav, Hitachi HI-RVS, Urostation, Artemis и др.) [15–19]. В связи с этим идет активное изучение роли данных систем и оценка возможностей методики биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением, в том числе и при РПЖ.

По данным литературы, биопсия с Fusion-наведением позволяет выявить большее число клинически значимых случаев РПЖ и меньшее количество клинически незначимых случаев рака, по сравнению с обычной 12-точковой биопсией под контролем ТРУЗИ. В качестве основного преимущества методики авторы определяют возможность планирования биопсии наиболее подозрительных областей, в том числе, зон, неопределяемых при УЗИ [20-22].

Использование биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением, согласно различным авторам, позволяет дополнительно диагностировать злокачественные новообразования не менее чем у 14,3% пациентов, большинство из которых являются клинически значимыми [23]. Одним из достоинств биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением предстательной желе-

зы является высокая информативность в случае расположения опухоли в передних отделах железы, которые, как правило, малодоступны для трансректальной биопсии.

D. Volkin с соавт. (2014 г.) показали, что применение биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением ПЖ, в 40,2% случаев позволяет верифицировать РПЖ, локализованный в передних отделах железы, против 25,7% – при использовании стандартной трансектальной биопсии [24].

Ряд современных исследований посвящен сравнению информативности биопсии ПЖ при Fusion-наведении и при ТРУЗИ-наведении с целью определения клинически значимого РПЖ (в соответствии с градацией по шкале Глисона). Так, по данным M.M. Siddiqui с соавт. (2013 г.), при анализе результатов биопсии ПЖ в группе из 583 человек, РПЖ был верифицирован у 315(54%) мужчин. Причем, использование традиционной методики в сочетании с биопсией с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением привело к повышению агрессивного РПЖ у 81(32%) пациента. Установлено, что при использовании биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением, в сравнении с ТРУЗИ-навигацией, диагностируется на 67% больше опухолей с индексом Глисона ≥4+3, в то же время, не удается верифицировать до 36% опухолей, большинство из которых являются клинически незначимыми (с баллом по шкале Глисона ≤3+4) [25].

Изучение возможностей биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением не оставило без внимания роль данной методики в диагностике РПЖ при увеличении объема ПЖ. Известно, что при использовании стандартной 12-точковой трансректальной биопсии ПЖ объемом ≥40см^3, РПЖ удается выявить не более чем у 30–40% пациентов. При ретроспективном анализе результатов биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением предстательной железы у 649 пациентов опухолевая патология была выявлена у 55% больных, из которых наибольшую группу составили пациенты с объемом железы до 40 см^3(71,1%). В группах с объемом железы от 55 см^3 до 69,9 см^3 и от 70 см^3 до 84,9 см^3 частота выявления РПЖ достоверно не различалась и составляла 46,9%. При увеличении размеров простаты более 85 см^3 определялось незначительное снижение количества диагностированных случаев РПЖ, тем не менее, в группе пациентов, с объемом железы свыше 115 см^3 заболевание было выявлено у 30,4% [26]. Приведенные литературные данные позволяют высказаться в пользу внедрения в повседневную практику биопсии под Fusion-наведением у данной категории пациентов.

Достаточно активно исследуется использование биопсии ПЖ под Fusion-наведением у пациентов с наличием отрицательной биопсии в анамнезе и повышенным уровнем ПСА. Так при повторной биопсии с применением описанной методики удается подтвердить наличие опухоли у 34% пациентов, из которых у 72% РПЖ является клинически значимым [27]. При этом отмечено, что визуализация патологических очагов в ПЖ по данным МРТ является предиктором выявления опухолевых изменений. В другом исследовании, включившем 39 мужчин, которым была ранее выполнена стандартная трансректальная биопсия, однако РПЖ не был верифицирован, оценили эффективность МРТ/ультразвукового Fusion наведения при выполнении трансперинеальной (промежностной) биопсии. По результатам исследования частота выявления РПЖ при применении методики Fusion биопсии из промежностного доступа составила 75%. У 25% больных опухоль не была диагностирована при биопсии, при этом во всех случаях дифференцировка опухоли по шкале Глисона составила ≤6 баллов. Авторы также отметили, что степень выраженности изменений в ПЖ по результатам МРТ имела корреляцию с агрессивностью опухоли [28].

В литературе встречается информация о сравнении биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением и биопсии под контролем ТРУЗИ с использованием современных ультразвуковых методик, включая исследование в режиме допплеровского картирования, эластографии и с применением ультразвуковых контрастов. По данным исследования, включавшего 32 пациентов с повышенным уровнем ПСА и хотя бы одним отрицательным результатом биопсии в анамнезе, РПЖ был верифицирован у 12 больных, при чем только в половине случаев (6 человек) диагноз подтвержден при биопсии под контролем ТРУЗИ, против 11 пациентов в случае биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением [29]. С учетом полученных в данном исследовании результатов, представляется крайне перспективным дальнейшее изучение биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением в данном аспекте, а также оценка диагностической точности современных ультразвуковых методик.

На протяжении последних двадцати лет для оценки клинически значимого РПЖ и отбора пациентов в группу активного наблюдения широко применяются гистологические критерии Эпштейна. Согласно данным, приведенным J.C. Hu и E. Chang (2014 г.), у пациентов находившихся под наблюдением в 36% (41 мужчина из 113) случаев выполнение повторной биопсии с применением МРТ/ультразвукового Fusion-наведения привело к пересмотру тактики ведения. Отмечено, что у 23% больных градация по шкале Глисона увеличилась и превысила 6 баллов, а у 15% (13 пациентов) определялось увеличение объема патологического очага с Глисоном 6 баллов [30]. Согласно полученным результатам авторы предлагают пересмотреть морфологические критерии Эпштейна в случае выполнения биопсии предстательной железы с Fusion-наведением.

C.W. Hong с соав. (2014 г.) была проведена работа по

изучению характеристик МР-изображений и результатов патоморфологического исследования у пациентов с отрицательной биопсией, выполненной под контролем Fusion-наведения. Авторами проанализирована группа из 336 пациентов с отрицательными результатами биопсии с МРТ/ультразвуковым Fusion-наведением предстательной железы, из которых 41 больному была повторно выполнена манипуляция. В результате у 14(41%) человек дополнительно был выявлен РПЖ, при этом опухоль, диагностированная при повторной биопсии, в 93% случаев по шкале Глисона трактовалась как ≤3+4, т.е. являлась клинически незначимой [31]. Таким образом, исходя из полученных данных, авторы работы рекомендуют тщательно подходить к отбору пациентов для повторной биопсии под контролем Fusion-наведения и оценивать целесообразность манипуляции.

Методика биопсии ПЖ под контролем МРТ/ТРУЗИ Fusion-навигации является инновационной, поэтому четких показаний к применению данного исследования до настоящего времени не сформулировано. Однако, в соответствии с руководством Европейской Ассоциации Урологов (EAU), показаниями к биопсии под контролем МРТ/ТРУЗИ Fusion-навигации могут являться разработанные рекомендации для проведения повторных биопсий, к которым относятся:

1. Наличие пальпируемых образований в ПЖ по результатам пальцевого ректального исследования, что может быть ассоциировано с наличием РПЖ у 5–30% мужчин;
2. Сохраняющийся повышенный уровень ПСА или его рост в процессе наблюдения; наличие по результатам предшествующей биопсии атипической мелкоацинарной пролиферации (ASAP), что может быть ассоциировано с риском выявления РПЖ до 40%;
3. Наличие в биоптатах множественных очагов тяжелой простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN), что в 20–30% случаев ассоциировано с риском выявления РПЖ.

Анализ исследований, посвященных МРТ/ТРУЗИ Fusion-навигации для прицельной биопсии ПЖ демонстрирует высокую информативность в диагностике РПЖ. В связи с этим данная методика представляется крайне перспективной в рамках уточняющей диагностики локализованных форм РПЖ. Доказанная информативность в определении клинически значимого РПЖ и точной локализации процесса, возможно, в дальнейшем позволит использовать Fusion технологии, объединяющие МРТ и ТРУЗИ, с целью контроля и навигации при проведении фокальной терапии и будет способствовать определению показаний к ее проведению. ■

Список литературы/References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Москва. 2013; 128 С.

Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. (red.) Sostojanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniju Rossii v 2012 godu [The condition of oncological service to the population of Russia in 2012]. Moskva. 2013; 128 S [In Russ]

2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 2009 Mar 26; 360(13):1320–8.

3. Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J. Urol.* 1989; 142: 71–75.

4. Stamey T.A. Making the most out of sextant biopsies. *Urology.* 1995; 45: 2–12.

5. Littrup P.J., Bailey S.E. Prostate cancer: the role of transrectal ultrasound and its impact on cancer detection and management. *Radiol.Clin.N.Am.* 2000;38(1): 87–113.

6. Аляев Ю.Г., Синицын В.Е., Григорьев Н.А. Магнитно-резонансная томография в урологии. Москва. 2005; 160–189.

Aljaev Ju.G., Sinicyn V.E., Grigor'ev N.A. Magnitno-rezonansnaja tomografija v urologii [Magnetic resonance imaging in urology]. Moskva. 2005; 160–189 [In Russ].

7. Харченко В.П., Каприн А.Д., Амосов Ф.Р.; Рак предстательной железы: проблемы диагностики. *Лечащий врач.* 1999; 1:4–8.

Harchenko V.P., Kaprin A.D., Amosov F.R.; Rak predstatel'noj zhelezy: problemy diagnostiki [Prostate cancer problems in detection]. *Lechashhij vrach.* 1999; 1: 4–8 [In Russ].

8. Taira A.V., Merrick G.S., Galbreath R.W., et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13:71–77.

9. Javed S.I., Chadwick E., Edwards A.A., et al. Does prostate HistoScanning™ play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. BJU Int. 2013 Nov 13. doi: 10.1111/bju.12568.

10. Fütterer J.J., Verma S., Hambrock T., Yakar D. and Barentsz J.O.; High-risk prostate cancer: value of multimodality 3T MRI-guided biopsies after previous negative biopsies. *Abdominal Imaging.* 2012 Oct; 37(5):892–6.

11. Bittencourt L.K., Hausmann D., Sabaneeff N., Gasparetto E.L. and Barentsz J.O.; Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate: current concepts. *Radiol Bras.* 2014 Sep-Oct; 47(5):292–300.

12. Hambrock T., Somford D.M., Hoeks C., Bouwense S.A.W., et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *Journal of Urology.* 2010 Feb; 183(2):520–7.

13. Hambrock T., Hoeks C., Hulsbergen-Van de Kaa et al.; Prospective Assessment of Prostate Cancer Aggressiveness Using 3-T Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging-Guided Biopsies Versus a Systematic 10-Core Transrectal Ultrasound Prostate Biopsy Cohort. *Eur. Urol.* 2012 Jan; 61(1):177–84.

14. Kaplan I., Oldenburg N.E., Meskell P., et al. Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. *Magn. Reson. Imaging.* 2002;20:295–299.

15. Singh A.K., Kruecker J., Xu S., et al. Initial clinical experience with real-time transrectal ultrasonography-magnetic resonance imaging fusion-guided prostate biopsy. *BJU Int.* 2007;101:841–845.

16. Pinto P.A., Chung P.H., Rastinehad A.R., et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J.Urol.* 2011; 186:1281–1285.

17. Miyagawa T., Ishikawa S., Kimura T., et al. Real-time virtual sonography for navigation during targeted prostate biopsy using magnetic resonance imaging data. *Int.J. Urol.* 2010; 17: P.855–860.

18. Ukimura O., Hirahara N., Fujihara A., et al. Technique for a hybrid system of real-time transrectal ultrasound with preoperative magnetic resonance imaging in the guidance of targeted prostate biopsy. *Int. J. Urol.* 2010; 17: 890–893.

19. Bax J., Cool D., Gardi L., et al. Mechanically assisted 3D ultrasound guided prostate biopsy system. *Med. Phys.* 2008; 35: 5397–5410.

20. Mozer P., Rouprкt M., Le Cossec C., et al. First round of targeted biopsies with magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion images compared to conventional ultrasound-guided trans-rectal biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer. *J Urol.* 2014 Jul;192(1): 127–8.

21. Sonn G.A., Margolis D.J., Marks L.S. Target detection: Magnetic resonance imaging-ultrasound fusion-guided prostate biopsy. *Urol Oncol.* 2014 Aug;32(6):903–11

22. Schoots I.G., Bangma C.H. MRI/US-fusion for targeted prostate biopsy. *Ned. Tijdschr Geneeskd.* 2014; 158.

23. Rastinehad A.R., Turkbey B., Salami S.S., et al. Improving Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion Guided Prostate Biopsy. *J Urol.* 2014 Jun;191(6): 1749–54.

24. Volkin D., Turkbey B., Hoang A.N., et al. Multiparametric MRI and Subsequent MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy Increase the Detection of Anteriorly Located Prostate Cancers. *BJU Int.* 2014 Dec;114(6b):E43–9.

25. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Truong H., et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy. *Eur Urol.* 2013 Nov;64(5):713–9.

26. Walton Diaz A., Hoang A.N., Turkbey B., et al. Can magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates? *J Urol.* 2013 Dec;190(6):2020–5.

27. Sonn G.A., Chang E., Natarajan S., et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 2014 Apr;65(4): 809–15.

28. Lawrence EM1, Tang SY, Barrett T et al. Prostate cancer: performance characteristics of combined T2W and DW-MRI scoring in the setting of template transperineal re-biopsy using MR-TRUS fusion. *Eur Radiol. 2014* Jul;24(7): 1497–505.

29. Durmus T., Stephan C., Grigoryev M., et al. Detection of prostate cancer by real-time MR/ultrasound fusion-guided biopsy: 3T MRI and state of the art sonography. *Rofo.* 2013 May;185(5):428–33.

30. Hu J.C., Chang E., Natarajan S., et al. Targeted Prostate Biopsy to Select Men for Active Surveillance: Do the Epstein Criteria Still Apply? *J Urol.* 2014 Aug;192(2): 385–90

31. Hong C.W., Walton-Diaz A., Rais-Bahrami S., et al. Imaging and pathology findings after an initial negative MRI-US fusion-guided and 12-core extended sextant prostate biopsy session. *Diagn Interv Radiol.* 2014 May–Jun;20(3):234–8.