

КОРЕЛАЦИЯ МЕЖДУ PI-RADS КАТЕГОРИЯТА И ПАТОЛОГИЧНИЯ РЕЗУЛТАТ СЛЕД МУЛТИПАРАМЕТРИЧНА ЯДРЕНО-МАГНИТНА РЕЗОНАНСНА/УЛТРАЗВУКОВО НАСОЧЕНА ТРАНСРЕКТАЛНА ФЮЖЪН БИОПСИЯ НА ПРОСТАТАТА

Павел Абушев

*Клиника по урология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна
УС „Урология“, Катедра по хирургически болести,
Медицински университет – Варна*

A CORRELATION BETWEEN THE PI-RADS SCORE AND THE PATHOLOGICAL OUTCOME POST MULTIPARAMETRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING/ TRANSRECTAL ULTRASOUND FUSION-GUIDED PROSTATE BIOPSY

Pavel Abushev

*Clinic of Urology, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna
TS Urology, Department of Surgery, Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Клиничната проява на простатния карцином варира значимо при индолентния и агресивния потенциално метастатичен простатен карцином, като заболяването се стратифицира в групи между много нисък и много висок риск. Класическата трансректална ултразвукова биопсия (TRUS) е стандартен метод, който се използва за диагностициране на простатен карцином. Един от основните недостатъци на TRUS е пропусъкът на клинично значим простатен карцином при туморни лезии разположени в предните части на простатната жлеза. От друга страна, голяма част от мъжете са диагностицирани с клинично незначимо заболяване, което води до последващо прекомерно лечение. Мултипараметричната ядрено-магнитна резонансна/ултразвуково насочена трансректална фюжън (Fusion) биопсия на простатна жлеза комбинира образите от ядрено-магнитния резонанс и предварително контурираните suspectни лезии с трансректално ултразвуково сканиране в реално време.

В периода от месец юли 2019 г. до месец септември 2022 г. в Клиниката по урология на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, е проведена фюжън биопсия при 167 пациенти. Използваме ул-

ABSTRACT

Prostate cancer clinic presentation varies greatly, ranging from indolent cancer to aggressive metastatic-potential disease, with the range defined in categories ranging from very low-risk to very high-risk disease. A classic transrectal ultrasound (TRUS) biopsy is a standard method used to diagnose prostate cancer. The main disadvantage of TRUS-guided biopsies is that they miss a substantial proportion of significant PCa (approximately 20%) because of sampling errors, especially in the anterior part of the prostate gland. On the other hand, a high proportion of men are diagnosed with clinically insignificant diseases, which may result in subsequent overtreatment. Multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion-guided prostate biopsy combines the MRI images and precontoured suspicious lesions with real-time transrectal ultrasound scanning.

From July 2019 until September 2022, prostate biopsies were performed on 167 patients of the Urology Clinic at St. Marina University Hospital in Varna. For that objective, a Bk5000 ultrasound system with Predictive Fusion software was used, allowing for the visualization and biopsy of suspicious MRI lesions in real time under ultrasound control. Benign prostatic hyperplasia was found in 87 of the patients (52% of all patients). In 79 of the patients (47% of all patients),

тразвукова система Bk5000 ultrasound system с Predictive Fusion софтуер, който позволява визуализиране и биопсирване на суспектни MRI лезии в реално време под ехографски контрол. При 87 от пациентите (52% от всички пациенти) е установена доброкачествена простатна хиперплазия. При 79 от пациентите (47% от всички пациенти) резултатът е аденокарцином. Честотата на пациентите с простатен карцином се увеличава с увеличаването на PI-RADS класа на суспектните лезии, като при PI-RADS 2 простатен карцином е хистологично доказан при 6% от пациентите, а при PI-RADS 5 - при 96%. Налице е също така корелация между PI-RADS оценката и ISUP хистологичната степен на простатния карцином. ISUP 4 и ISUP 5 се наблюдават почти изцяло при пациенти с PI-RADS 4 и PI-RADS 5 зони. 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 за разграничаване на клинично значимо заболяване с оглед максимална полза от дефинитивно лечение и минимални усложнения от свръхлечение.

Ключови думи: простатен карцином, фюжън биопсия, таргетна биопсия, ядрено-магнитен резонанс, PI-RADS

ВЪВЕДЕНИЕ

Простатният карцином е вторият най-често диагностициран карцином при мъжете. Диагностицирани са 1,4 милиона нови случая през 2020 (5). Клиничната проява на заболяването варира значимо при индолентния и агресивния потенциално метастатичен простатен карцином, като заболяването се стратифицира в групи между много нисък и много висок риск (4). Простатно специфичният антиген (PSA) е скринингов, прогностичен и стадиращ маркер за карцином на простатната жлеза. PSA е органоспецифичен, но не и специфичен за болестта маркер. Другият скринингов и стадиращ метод е дигиталното ректално изследване (DRE). Повечето туморни нодули са локализирани в периферната зона на простатната жлеза и могат да бъдат диагностицирани с DRE, ако обемът им надвишава 0.2 mL. Класическата трансректална ултразвукова биопсия (TRUS) е стандартен метод, който се използва за диагностициране на прос-

the result was adenocarcinoma. The frequency of patients with prostate carcinoma increases with higher PI-RADS suspicious lesions, with prostate carcinoma being histologically proven in only 6% of PI-RADS 2 patients and in 96% of PI-RADS 5 patients. There had also been a correlation discovered between PI-RADS and ISUP histological grade. ISUP 4 and ISUP 5 histological results were seen almost entirely in patients with PI-RADS 4 and PI-RADS 5 zones. The correlation between a high PI-RADS score of detected lesions and histologically confirmed clinically significant prostate carcinoma demonstrates a high diagnostic value. The method is appropriate for both re-biopsy examinations following previous negative systemic biopsies and for an initial prostate biopsy. This modern practice can be successfully applied not only to diagnose the condition but also to differentiate a significant cancer from one that is indolent in order to maximize the benefit of definitive treatment and minimize any complications that overtreatment may provoke.

Keywords: prostate cancer, fusion biopsy, targeted biopsy, magnetic resonance imaging, PI-RADS

татен карцином, при повишени нива на PSA или откриване на възли по време на дигитален ректален преглед (2). Ултразвуковите изображения предоставят отлични насоки относно размера и границите на жлезата, но ограничена информация по отношение на вътрешната жлезиста тъкан и малко или никакви подробности за лезиите (11). Ролята на ултразвук в TRUS биопсията е да насочва към местата за биопсия, като очертава самата жлеза и позволява систематично вземане на проби чрез когнитивно подразделяне на 12 симетрични места. Патологията се дефинира чрез Gleason оценката, като клинично незначимите тумори имат Gleason оценка 6, а при клинично значимите оценката е ≥ 7 (7). През 2014 г. Международното дружество по урологична патология (ISUP) предлага стадираща система на Gleason score в пет класа. Един от основните недостатъци на TRUS е пропускът на клинично значим простатен карцином в приблизително 20% от случаите поради грешки при взимане

мане на биопсичен материал, особено от туморни лезии разположени в предните части на простатната жлеза (8). От друга страна, голяма част от мъжете са диагностицирани с клинично незначимо заболяване, което води до последващо прекомерно лечение (6). Съвременната клинична практика цели не само хистологична верификация на простатния карцином, но и разграничаване на клинично значимо от клинично незначимо заболяване с оглед максимална полза от дефинитивно лечение и минимални усложнения от свръхлечение на заболяването. 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. През 2012 г. Европейската асоциация по урогенитална радиология издава структурирана схема при mpMRI за оценка на риска от предполагаем рак на простатата (PI-RADS). С помощта на панел, който включва и Американския колеж по радиология, PI-RADS системата е ревизирана два пъти. Функционалните техники на MRI като магнитнорезонансна спектроскопия, дифузионно претеглен MRI и MRI с динамичен контраст имат все по-голяма роля в ранното откриване и характеризиране на простатния карцином (14). MRI позволява уникална анатомична оценка на простатата с по-добра разделителна способност на меките тъкани в сравнение с всеки друг образен метод (13). MRI е ефективен при откриване както на големи по размер тумори, така и при откриване на тумори с висока степен на злокачественост, което има пряко отношение към доказване на клинично значимо заболяване (9). В сравнение с TRUS-биопсия mpMRI има значително по-добра чувствителност и отрицателна прогностична стойност за клинично значим рак на простатата. Мултипараметричната ядрено-магнитна резонансна/ултразвуково насочена трансректална фюзън (Fusion) биопсия на простатна жлеза комбинира образите от ядрено-магнитния резонанс и предварително контурираните суспектни лезии с трансректално ултразвуково сканиране в реално време.

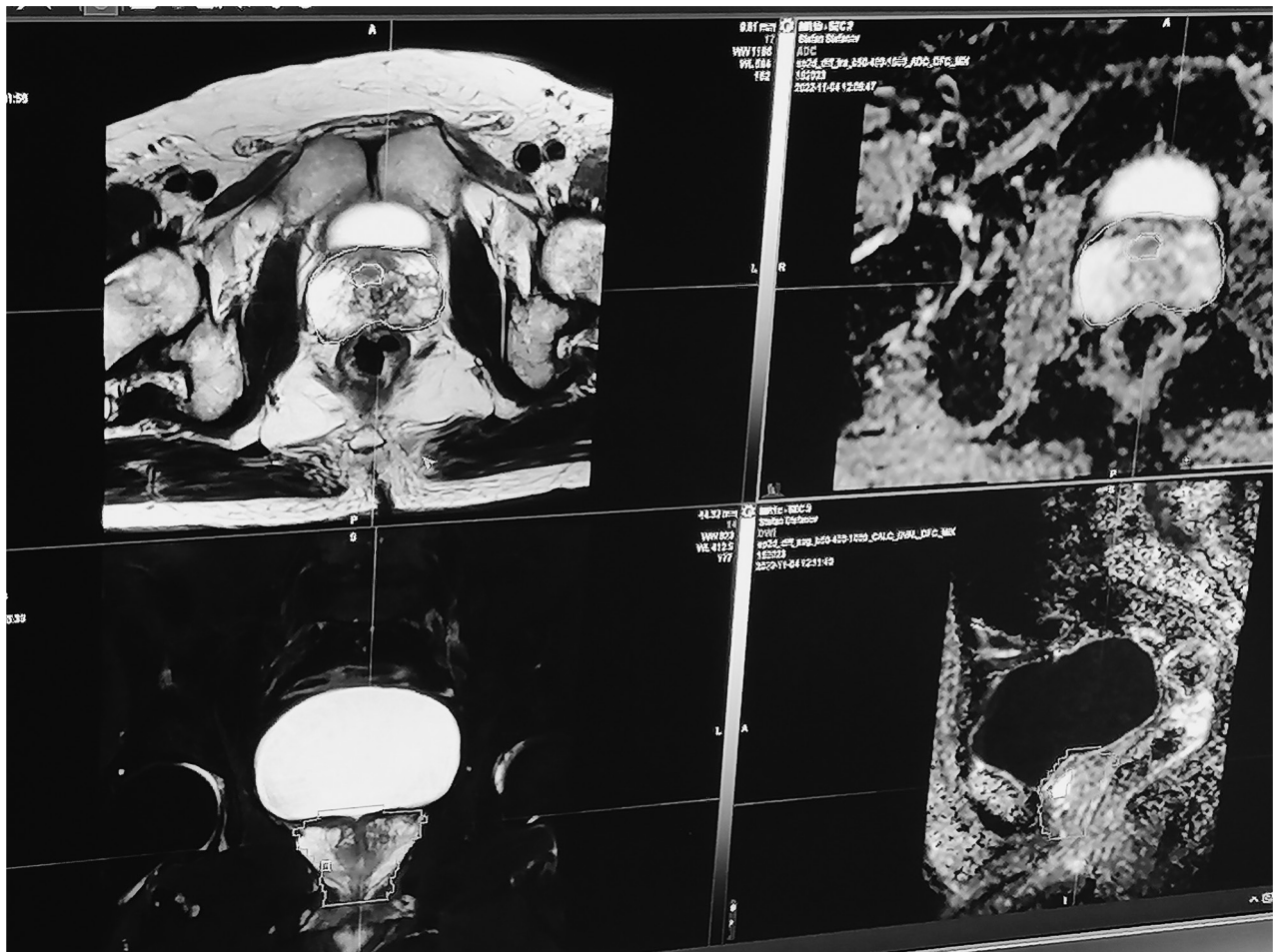
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В ретроспективно, едноцентрично кохортно изследване в Клиника по урология на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, в периода от месец юли 2019 г. до месец септември 2022 г. провеждаме мултипараметрична ядрено-магнитна резонансна/ултразвуково насочена фюзън биопсия при

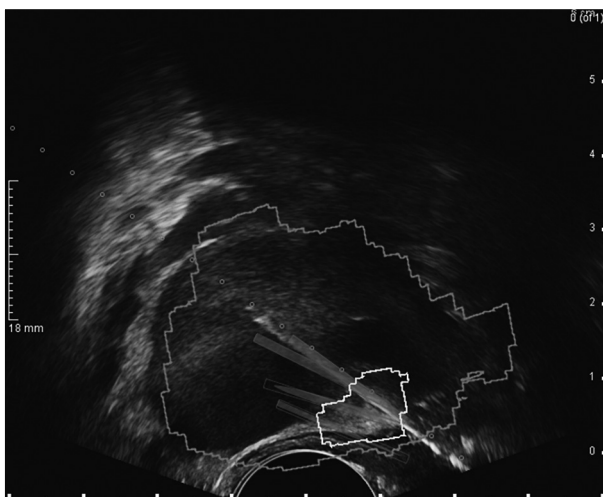
167 пациенти, на възраст между 48 и 90 г. Средната възраст на пациентите е 65 г. Повод за провеждане на изследването е завишена или постепенно повишаваща се серумна концентрация на PSA и/или суспектна клинична находка от дигитално ректално изследване. Най-ниският измерен PSA при биопсираните пациенти 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 53-ма пациенти при дигитално ректално изследване по време на преглед преди манипулацията се установяват плътни нодули в консистенцията на жлезата, суспектни за простатен карцином. 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). Суспектните лезии се оценяват от радиолози според последната ревизия на Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS 2.1) от 2019 г. 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-ма от пациентите (41%), PI-RADS 4 са 35 от пациентите (22%), PI-RADS 5 са 24-ма от пациентите (15%). Използваме ултразвукова система Bk5000 ultrasound system с Predictive Fusion софтуер, който позволява визуализиране и биопсиране на суспектни MRI лезии в реално време под ехографски контрол. През 2019 г. са извършени 14 манипулации, през 2020 г. – 52, през 2021 г. – 47, и през 2022 г. – 54. При 120 от пациентите е използвана венозна анестезия (72% от всички пациенти), а при останалите 47 (28%) – локален перипростатен блок. Предходна простатна биопсия с доброкачествен хистологичен резултат са преминали общо 44-ма от изследваните пациенти, а един от пациентите е преминал трансуретрална резекция на простатата. Средният обем на биопсираните жлези е 70,32 мл. Най-голямата биопсирана жлеза е с обем 236 мл, а най-малката 19 мл.

РЕЗУЛТАТИ

Всички 167 пациента претърпяват Fusion биопсия, при която се вземат средно 13 материала, като се вземат както таргетни, така и системни материали спрямо установен протокол. Оперативното време е средно 10 минути. При 87 от па-



Фиг. 1. Контуриране на простатната жлеза и suspectните лезии с помощта на Predictive fusion софтуер



Фиг. 2. Сливане на контурираните образи с образа от ултразвуково сканиране на жлезата в реално време. Видима е локацията на взетите core-материали.

циентите (52% от всички пациенти) е установена доброкачествена простатна хиперплазия. При 79 от пациентите (47% от всички пациенти) резултатът е аденокарцином. При 1 пациент хистологичният резултат е стромален епителен тумор

с неясен малигнен потенциал (STUMP). При пациентите с хистологичен резултат ДПХ средният PSA е 9,13 нг/мл. Най-висок установен PSA е 26,00 нг/мл. Най-нисък установен PSA е 3,90 нг/мл. При пациентите с хистологичен резултат аденокарцином стойностите на PSA са среден PSA - 15,39 нг/мл, най-висок PSA - 159,80 нг/мл, и най-нисък PSA - 3,33 нг/мл. Средният установен Free/Total PSA при пациентите с ДПХ е 13,93%, а при пациентите с аденокарцином е 11,25%. Среден PSA density при пациенти с хистологичен резултат ДПХ е 0,105 ng/ml, а при пациентите с аденокарцином - 0,198 ng/ml. При 26 (34%) от мъжете с диагностициран простатен аденокарцином, както и при пациента със STUMP, жлезата е меко-еластична, с нормална консистенция при DRE.

Хистологичните резултати от проведените Fusion биопсии показват, че 33-ма (94%) от пациентите с PI-RADS 2 (общо 35) са с хистологичен резултат ДПХ, а останалите 2-ма (6%) с аденокарцином. При пациентите с PI-RADS 3 (общо 64-ма) се установява, че с хистологичен резултат ДПХ са 38 от пациентите (59%), а с хистологичен резултат аденокарцином са 26 от пациен-

тите (41%). От общо 35-има пациенти с PI-RADS 4 с хистологичен резултат ДПХ са 5-има от пациентите (14%), а с хистологичен резултат аденокарцином са 30 от пациентите (86%). От общо 24-ма пациенти с PI-RADS 5 с резултат ДПХ е един от пациентите (4%), а с резултат аденокарцином - 23-ма от пациентите (96%).

grade 3 - при един пациент. ISUP grade 4 при 9 пациенти, ISUP grade 5 при 5-има пациенти.

ДИСКУСИЯ

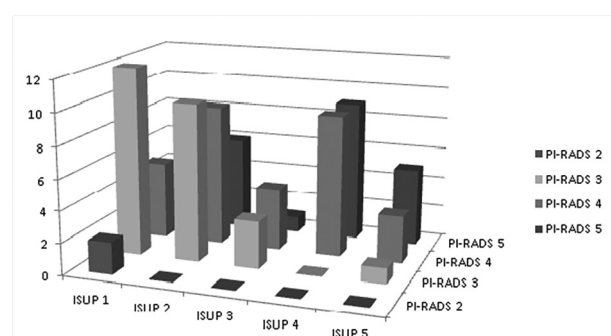
В продължение на много години трансректалната ултразвукова (TRUS) биопсия се смята

Табл. 1. Корелация спрямо процента пациенти с хистологично верифициран аденокарцином на простата и PI-RADS класа на MRI лезията

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

Налице е също така корелация между PI-RADS оценка и Gleason score, респективно ISUP степен на простатния карцином.

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



Фиг. 3. Корелацията между висок PI-RADS и висок ISUP grade

за основна техника в диагностиката на карцином на простатата чрез използването на произволни 12 ядра за проба от цялата простатна жлеза (15). От друга страна, методите за насочена биопсия се определят като най-новата посока на изследване, тъй като могат да намалят броя на пункционните игли и да увеличат степента на откриване на простатен карцином (10). 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 свръх диагностиката на клинично незначим рак на простатата и да подобри откриването на клинично значим рак (1). Сливане на образите между проведен mpMRI и ултразвуковото сканиране в реално време може да се изпълни по когнитивен начин или чрез софтуерно-базирано синтезиране. Fusion биопсията има по-висока степен на откриване на клинично значим карцином на простатата (Gleason score ≥ 7) спрямо системната биопсия и по-ниска степен на откриване на индолентен карцином (Gleason 3+3=6) (3).

Инкорпорирането на mpMRI и PI-RADS значително допринесе за промените в парадигмата на диагностиката и лечението на рака на простатата. Въпреки това PI-RADS 2.1 все още има своите ограничения и недостатъци. Пример за това са липса на валидиране на ревизираните критерии за интерпретация на преходната зона и необходимост от разяснения на ревизирания DWI и критериите за изображения с динамичен контраст и оценка на централната зона; необхо-

димостта от систематична оценка и докладване на фонови промени в интензитета на сигнала в простатата, които могат да повлияят отрицателно на откриването на рак; създаване на нова категория за лезии, които не се вписват в категориите за оценка на PI-RADS (т.е. категория PI-RADS M); включване на количествени параметри извън размера за оценка на агресивността на лезията; корекции на шаблона за структуриран отчет, включително стандартизирана оценка на риска от екстрапростатна екстензия; разработване на параметри за качество на изображението и контрол на производителността; предложения за разширяване на системата към други показания (напр. активно наблюдение и рецидив) (12).

Целта на нашето изследване е да се установи корелация между PI-RADS системата и хистологичния резултат от Fusion биопсия. Значима корелация се установява спрямо процента пациенти с хистологично верифициран аденокарцином на простата 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.

ИЗВОДИ

В заключение Fusion биопсията е прецизен 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 с оглед разграничаване на клинично значимо от индолентно заболяване за максимална полза от дефинитивно лечение и минимални усложнения от свръхлечение на заболяването.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed, H. U., El-Shater Bosaily, A., Brown, L. C., Gabe, R., Kaplan, R., Parmar, M. K., Collaco-Moraes, Y., Ward, K., Hindley, R. G., Freeman, A., Kirkham, A. P., Oldroyd, R., Parker, C., Emberton, M., & PROMIS study group. (2017). Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet* (London, England), 389(10071), 815–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1)
2. Akyüz, O., Ergün, M., Bodakçı, M. N., Deniz, E., Kılıç, B., Çoban, S., Çakır, S. S., & Tefekli, A. H. (2021). Comparison of Prostate Cancer Detection Rates of Cognitive Fusion-targeted Biopsy and Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy. *The Bulletin of Urooncology*, 20(1), 15–18. <https://doi.org/10.4274/uob.galenos.2020.1686>
3. Ananievski D, Recent Advances In Prostate Cancer Surgery. Varna; 2022.
4. Cooperberg, M. R., Pasta, D. J., Elkin, E. P., Litwin, M. S., Latini, D. M., Du Chane, J., & Carroll, P. R. (2005). The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *The Journal of Urology*, 173(6), 1938–1942. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7>
5. Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efstathiou, J. A., Bray, F., & Jemal, A. (2020). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*, 77(1), 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.005>
6. Djavan, B., Ravery, V., Zlotta, A., Dobronski, P., Dobrovits, M., Fakhari, M., Seitz, C., Susani, M., Borkowski, A., Boccon-Gibod, L., Schulman, C. C., & Marberger, M. (2001). Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: When should we stop? *The Journal of Urology*, 166(5), 1679–1683.
7. Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A., & Grading Committee. (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American Journal of Surgical Pathology*, 40(2), 244–252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>
8. Guichard, G., Larré, S., Gallina, A., Lazar, A., Faucon, H., Chemama, S., Allory, Y., Patard, J.-J., Vordos, D., Hoznek, A., Yiou, R., Salomon, L., Abbou, C. C., & de la Taille, A. (2007). Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *European Urology*, 52(2), 430–435. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.02.062>
9. Hoeks, C. M. A., Barentsz, J. O., Hambrock, T., Yakar, D., Somford, D. M., Heijmink, S. W. T. P. J., Scheenen, T. W. J., Vos, P. C., Huisman, H., van Oort, I. M., Witjes, J. A., Heerschap, A., & Fütterer, J. J. (2011). Prostate cancer: Multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*, 261(1), 46–66. <https://doi.org/10.1148/radiol.11091822>
10. Liu, Y., Zeng, S., & Xu, R. (2022). Application of Multiple Ultrasonic Techniques in the Diagnosis

- of Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, 12.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.905087>
11. Penzkofer, T., & Tempany-Afdhal, C. M. (2014). Prostate Cancer Detection and Diagnosis: The Role of MR and its Comparison to other Diagnostic Modalities – A Radiologist's Perspective. *NMR in Biomedicine*, 27(1), 10.1002/nbm.3002. <https://doi.org/10.1002/nbm.3002>
 12. Purysko, A. S., Baroni, R. H., Giganti, F., Costa, D., Renard-Penna, R., Kim, C. K., & Raman, S. S. (2021). PI-RADS Version 2.1: A Critical Review, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *American Journal of Roentgenology*, 216(1), 20–32. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.24495>
 13. Ravizzini, G., Turkbey, B., Kurdziel, K., & Choyke, P. L. (2009). New Horizons in Prostate Cancer Imaging. *European Journal of Radiology*, 70(2), 212–226. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.09.019>
 14. Tan, C. H., Hobbs, B. P., Wei, W., & Kundra, V. (2015). Dynamic Contrast-Enhanced MRI for the Detection of Prostate Cancer: Meta-Analysis. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 204(4), W439–W448. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13373>
 15. Valerio, M., Donaldson, I., Emberton, M., Ehdaie, B., Hadaschik, B. A., Marks, L. S., Mozer, P., Rastinehad, A. R., & Ahmed, H. U. (2015). Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review. *European Urology*, 68(1), 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.026>

Адрес за кореспонденция:
Павел Абушев
Клиника по урология
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: pavelabushev@gmail.com