

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Коссов Филипп Андреевич

**Комплексная магнитно-резонансная
томография в оценке стадии рака
предстательной железы**

14.01.13. – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Тюрин Игорь Евгеньевич**

МОСКВА 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Эпидемиология рака предстательной железы.....	13
1.2 Нормальная анатомия предстательной железы.....	13
1.3. Этиология рака предстательной железы	15
1.4. Гистологическая классификация рака предстательной железы	16
1.5. Диагностика рака предстательной железы.....	18
1.6. Система унифицированного подхода к интерпретации.....	22
МР-изображений предстательной железы PI-RADS v.2.....	22
1.7. Биопсия предстательной железы	26
1.8. Оценка местной распространенности рака предстательной железы по данным МРТ.....	31
1.9. Оценка отдаленного поражения при раке предстательной железы	36
1.10. Оценка рецидива рака предстательной железы после проведенной радикальной простатэктомии	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Характеристика клинического материала.	42
2.2. Методика мультипараметрической МРТ предстательной железы.....	47
2.3. Протокол исследования пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы.....	49
2.4. Статистическая обработка данных	50
ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)	54
3.1. Возможности мпМРТ в оценке местной распространенности рака предстательной железы	54

3.1.2. Результаты оценки экстракапсулярного распространения по данным мпМРТ	57
3.1.3. Клинические случаи оценки местной распространённости РПЖ по данным мпМРТ	65
3.2. Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы	69
3.2.1. Методика проведения МРТ/УЗИ fusion прицельные биопсии	69
3.2.2. Результаты применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы.....	72
3.2.3. Клинические примеры применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы	74
3.3. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в персонализации «спасительной» лучевой терапии у пациентов с рецидивом рака предстательной железы	79
3.3.1. Результаты анализа типовых кривых изменения сигнала при динамической МРТ с введением различных МРКС.....	80
3.3.2. Клинические случаи	82
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	111
ПРИЛОЖЕНИЕ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак предстательной железы является одним из самых распространенных неопластических заболеваний мужского населения во всем мире. В структуре онкологических заболеваний России и стран Европейского союза данное заболевание занимает лидирующие позиции. В связи с этим, своевременная и точная дооперационная диагностика РПЖ, подтверждённая гистологически, представляется актуальной задачей [1].

Стандартная биопсия (СТБ) предстательной железы (ПЖ) с последующей гистологической верификацией давно является неотъемлемой частью диагностики РПЖ [2]. Частота обнаружения РПЖ при СТБ колеблется от 31-42%, однако число ложноотрицательных результатов остается чрезмерно высоким (до 40% случаев) [3,4]. При этом часто «пропускается» клинически значимый рак (КЗР), что приводит к формированию ошибочной группы риска в объеме до 30% случаев и необходимости выполнения повторных биопсий ПЖ (БПЖ). Внедрение в клиническую практику мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ), в комплексе с использованием гибридных технологий с совмещением изображений различной модальности, такой, например, как фьюжн-биопсия, при проведении прицельной биопсии (ПБ) могут существенно повысить выявляемость РПЖ среднего (РСР) и высокого риска (РВР), как при первичной БПЖ, так и у пациентов с отрицательными БПЖ в анамнезе [5,6].

Не менее важной проблемой является оценка степени местной распространенности процесса при РПЖ, результаты которой и определяют выбор между радикальной простатэктомией (РПЭ) и дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), гормональным лечением (ГЛ). В первую очередь это связано с тем, что местно-распространенные формы РПЖ существенно повышают риск развития локо-регионарных рецидивов после проведенного

радикального хирургического лечения [7,8]. Чувствительность рутинных методик диагностики, таких как компьютерной томографии (КТ), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и рутинной магнитно-резонансной томографии (рМРТ) не позволяет надежно оценить степень распространенности опухолевого процесса. Применение технологии мпМРТ более надежно стратифицирует группы пациентов при выборе тактики радикальных методик лечения (РПЭ и ДЛТ) [9].

Отметим, что развитие маркерного или биохимического рецидива (БХР) РПЖ после проведенной РПЭ возникает у пациентов до 40% случаев [10]. «Спасительная» лучевая терапия (СЛТ) с использованием современной 3-х мерной конформной лучевой терапии (ЛТ) (3DCRT – 3 Dimension Conformal Radiation Therapy) является методом выбора в лечении данной категории пациентов с показателем биохимического контроля болезни 86,4%, при медиане наблюдения – 48 (24-91) месяцев [11]. Современные методы медицинской визуализации, такие как мпМРТ, могут выявлять субстрат клинического рецидива (КР) заболевания уже на ранних этапах его развития, когда его величина не превышает нескольких миллиметров, при низких значениях простат-специфического агента (ПСА) [12].

Таким образом, оценка местной распространенности РПЖ, первичная диагностика и выявление клинического рецидива заболевания после РПЭ, с помощью технологии мпМРТ, представляется чрезвычайно важной и **актуальной** задачей, решение которой позволит существенно улучшить качество жизни и сократить показатели смертности при данном заболевании.

В современной периодической печати критерии оценки выхода РПЖ за пределы псевдокапсулы (ПК) ПЖ, целесообразность применения ПБ ПЖ и оценка наличия клинического рецидива РПЖ после проведенного РПЭ требуют дальнейшего уточнения и изучения. В доступной нам литературе, в основном, имеются лишь отдельные работы, посвященные использованию комплексных подходов МРТ в выявлении первичного РПЖ, ограниченное число публикаций по прицельной биопсии ПЖ под контролем гибридных

технологий или МРТ, и лишь единичные работы, посвященные диагностике клинического рецидива РПЖ после РПЭ.

Цель исследования

Улучшить МРТ-диагностику рака предстательной железы в оценке местной распространенности опухолевого процесса, выявлении первичного рака предстательной железы и определении клинического рецидива после проведенного радикального хирургического лечения.

Достижение данной цели предполагало решение следующих **задач исследования:**

1. Оценить чувствительность, специфичность и точность мультипараметрической МРТ в диагностике местной распространенности опухолевого процесса при раке предстательной железы в сравнении с результатами постоперационного патоморфологического исследования.

2. Определить доминантную импульсную последовательность мультипараметрической МРТ в диагностике экстракапсулярного распространения при раке предстательной железы.

3. Определить значение данных мультипараметрической МРТ при проведении прицельной МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии предстательной железы.

4. Сравнить точность прицельной МРТ/УЗИ фьюжен-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы в сравнении со стандартной биопсией предстательной железы.

5. Определить возможности мультипараметрической МРТ в диагностике клинического рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии, а также использование ее данных в модификации топометрии при планировании лучевой терапии.

6. Провести сравнительный анализ мультипараметрической МРТ с использованием различных МР-контрастных средств в концентрации 0,5 ммоль/мл (линейные) и 1,0 ммоль/мл (макроциклический) при выявлении клинического рецидива рака предстательной железы.

Научная новизна результатов исследования

Впервые выявлено, что доминантной последовательностью при проведении мпМРТ ПЖ, обладающей максимальными показателями чувствительности и специфичности в оценке местной распространенности опухолевого процесса является эхо-планарная последовательность с получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ).

Доказана высокая чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике клинически значимого РПЖ и определении степени местной распространенности процесса.

Установлено, что совокупное использование данных методик мпМРТ и прицельной МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии позволяет выявлять большее количество рака высокого риска в сравнении со стандартной биопсией ПЖ.

Установлено, что начало применения гормонального лечения до проведения мпМРТ малого таза существенно затрудняет диагностику РПЖ и оценку местной распространённости процесса, что в ряду случаев может явиться причиной ошибок и недооценки стадии РПЖ.

Показано, что мпМРТ обладает низкими показателями чувствительности и специфичности в выявлении вторичного поражения лимфатических узлов и не позволяет надежно дифференцировать вторично пораженные РПЖ лимфатические узлы от лимфаденопатии воспалительного характера.

Показано, что доминантной последовательностью мпМРТ в выявлении клинического рецидива РПЖ в ложе удаленной ПЖ после проведенной РПЭ является динамическая МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ).

Полученные данные продемонстрировали способность технологии мпМРТ выявлять клинический рецидив малых размеров (менее 8 мм), даже при низких показателях уровня маркера ПСА (менее 0,5 нг/мл).

Установлено, что мпМРТ является методом выбора лучевой диагностики клинического рецидива РПЖ в ложе удаленной ПЖ после проведенной РПЭ.

Установлено, что применение мпМРТ при топометрической подготовке к ДЛТ позволяет получить объективные данные о локализации, размерах и границах рецидивной опухоли, что является обязательным компонентом индивидуализации тактики успешного лучевого лечения данной категории больных.

Впервые выявлено, что применение мпМРТ с использованием магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол) до начала курса ДЛТ, помогает более точно определить предполагаемую зону лучевого воздействия с целью подведения на область клинического рецидива РПЖ необходимо-достаточной для полной резорбции рецидивной опухоли высокой тумороцидной дозы радиации.

Теоретическая и практическая значимость

Использование разработанной методики комплексной мпМРТ улучшало эффективность МРТ в выявлении местной распространенности РПЖ, в первичной диагностике и в выявлении клинического рецидива РПЖ в ложе удаленной ПЖ после проведенной радикальной простатэктомии, даже на фоне низких значений маркера ПСА. Показано, что в точной оценке наличия распространения РПЖ за пределы псевдокапсулы ПЖ доминантное значение имеют диффузионно-взвешанные изображения.

Показано, что мпМРТ является необходимым этапом планирования радиотерапии у пациентов с клиническим рецидивом РПЖ после проведенной РПЭ, так как топометрическая подготовка к лучевой терапии на основе данных мпМРТ позволяет создать более точное представление о расположении зоны предполагаемой радиотерапии, в частности: ее локализацию, реальные размеры и границы рецидивной опухоли.

Доминантной последовательностью мпМРТ при выявлении клинического рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии являлось динамическое контрастное усиление (особенно с использованием МР-

контрастных средств в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол)), которую следует проводить до начала курса лучевой терапии, с целью подведения необходимо-достаточной для полной резорбции рецидивной опухоли высокой тумороцидной дозы радиации локально на область клинического рецидива. В результате, появляется возможность проводить лучевое лечение таких пациентов более индивидуально и более эффективно.

Разработаны и внедрены в клиническую практику комплексные подходы, направленные на повышение эффективности диагностики РПЖ посредством использования мпМРТ.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно выполнил мпМРТ исследование 628 пациентам с диагнозом и/или подозрением на РПЖ, подозрением на клинический рецидив после проведенного лечения. Участвовал в разработке концепции работы, постановке задач, методологии исследования, формировании базы и статистической обработке полученных данных. Результаты проведенного исследования внедрены в практическую деятельность онкоурологического, рентгенодиагностического отделений, отдела радиационной онкологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, активно используются в педагогическом процессе на базе кафедры рентгенологии и радиологии РМАНПО МЗ РФ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Данные мпМРТ являются необходимой частью прицельной МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии, так как позволяют точно локализовать подозрительные, на предмет развития специфического неопластического процесса, участки, что дает возможность проводить прицельную биопсию ПЖ непосредственно из выявленных узловых образований.

2. мпМРТ обладает высокими показателями чувствительности, специфичности и общей диагностической точности в оценке

экстракапсулярного распространения РПЖ, в том числе опухолевой инвазии семенных пузырьков, и является методом выбора при оценке степени местного распространения опухолевого процесса при РПЖ. Наилучшие результаты в диагностике экстракапсулярного распространения опухоли за пределы псевдокапсулы ПЖ демонстрируют диффузионно-взвешанные изображения.

3. Методика мультипараметрической МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении клинического рецидива РПЖ в ложе удаленной ПЖ. Применение данной методики в топометрической подготовке к дистанционной лучевой терапии позволяет наиболее точно определять наличие, локализацию, границы и размеры рецидивной опухоли в ложе удаленной ПЖ после проведенного радикального хирургического лечения, что позволяет индивидуализировать процесс лучевой терапии и повысить ее эффективность. Использование макроциклического МР-контрастного средства с исходной концентрацией 1,0 ммоль (гадобутрола) повышает точность выявления клинического рецидива РПЖ при размере субстрата рецидива малых размеров (менее 8 мм) по сравнению с линейными МР-контрастными средствами с исходной концентрацией 0,5 ммоль (гадоидамид и гадоверсетамид).

Внедрение результатов исследования

Полученные данные внедрены в практическую работу НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отдела радиационной онкологии и отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Материалы исследования используются в педагогическом процессе на кафедре рентгенологии и радиологии ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ.

Апробация диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования были представлены на

Всероссийских и международных конгрессах: Урологический клуб «Мартовские встречи» (Кемерово, 2017 г.); Научно-практическая конференция с международным участием «Высокие технологии в урологии» (Москва, 2017 г.); Конгресс Российской Ассоциации Онкоурологов (Москва, 2017 г.); Санкт-Петербургский онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург 2017г.); Конгресс Российской ассоциации радиологов (Москва 2017г.); IV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «*Брахитерапия в комплексном лечении злокачественных образований различных локализаций*» (Москва, 2017 г.); I Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия»; Европейское Общество магнитного резонанса в медицине и биологии «ESMRMB» (Барселона, Испания 2017г.); 24-й Европейский симпозиум по Урогенитальной радиологии «ESUR» (Сопот, Польша 2017г.); Конгресс Европейского общества радиологов «ECR 2017» (Вена, Австрия); Конгресс Европейского общества радиологов «ECR 2018» (Вена, Австрия); Европейский онкологический конгресс «ECCO» (Амстердам, Нидерланды 2017г.). 25-й Европейский симпозиум по Урогенитальной радиологии «ESUR» (Барселона, Испания 2018г.).

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований (Протокол №3 от 15 марта 2016 г.).

Апробация работы состоялась на расширенном заседании кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 24 от 30 октября 2018 года.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 8 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 110 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 129 источников, из них – 24 работ отечественных и 105 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология рака предстательной железы

РПЖ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием мужского населения, более характерным для мужчин старшего и пожилого возраста. В среднем, риск развития данного заболевания у вышеуказанной категории мужчин повышается на 3-4 % в год [13]. В 2014 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ составил 14,3%. [14].

До 40% мужчин в возрасте 60-70 лет имеют микроскопический (латентный) РПЖ. Только в 10% случаев латентная форма переходит в КЗР, и лишь у 3-5% мужского населения эта форма может приводить к смерти. Вероятность обнаружения РПЖ у мужчины в возрасте от 40 до 59 лет составляет 1 к 78 (1,28%), в возрасте от 60 до 79 – 1 к 6 (15,6%). В целом, около 3% мужчин подвержены риску смерти от РПЖ [15].

Достижение современных методов диагностики значительно увеличивают вероятность обнаружения КЗР уже на ранних стадиях развития данного заболевания, что положительно сказывается на прогнозе после проведенного лечения.

1.2 Нормальная анатомия предстательной железы

ПЖ располагается в полости малого таза. К верхней поверхности железы прилежит мочевого пузыря, к задней - ниже-ампулярный отдел прямой кишки, передняя поверхность обращена в сторону лобкового сочленения. В срединных отделах железы расположена срединная борозда, условно разделяющая железу на правую и левую доли. (рисунок 1.2.1) [16].

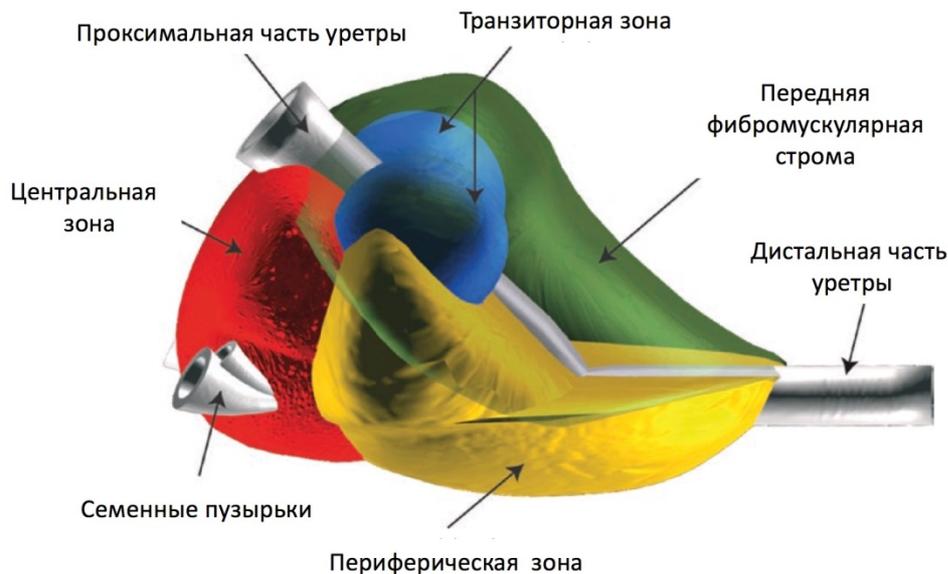


Рисунок 1.2.1. Схематичное изображение секционной анатомия предстательной железы в сагиттальной плоскости [16].

Промежуточная или переходная зона (ПХЗ) расположена в центральных отделах железы, вблизи уретры, располагаясь как в левой, так и в правой долях ПЖ. В данной зоне расположено около 5% всех эпителиальных клеток ПЖ, однако именно эта зона в подавляющем числе случаев является причиной развития доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) и аденомы ПЖ.

Латеральнее расположены *правая и левая центральные зоны (ЦЗ)*, которые распространяются на протяжении мочеиспускательного канала (МИК). Следует отметить, что в области задних отделов ЦЗ расположено наибольшее количество эпителиальных клеток, что в ряде обуславливает ошибки в дифференциальной диагностике между РПЖ и нормальной анатомической структурой, в виде ЦЗ железы. В области устьев семявыносящих пузырьков (СВП), границы ЦЗ оканчиваются.

Периферические зоны (ПФЗ) расположены латеральнее ЦЗ и занимают основную часть ПЖ, вплоть до верхушки органа. Они имеют вид симметричных полулуний. В большинстве случаев РПЖ развивается вследствие метаплазии клеток ПФЗ [17]. Часть ПЖ между СВП и задней поверхностью уретры иногда выделяют как среднюю долю [18], которая при

развитии пролиферативной ДГПЖ может оттеснять нижнюю стенку мочевого пузыря, компремировать выводные отделы уретры.

1.3. Этиология рака предстательной железы

Однозначных причин возникновения РПЖ на сегодняшний момент не установлено. Гормональная регуляция ПЖ основана на сложных нейроэндокринных процессах, являющихся составной частью таких гормонально-активных структур как: кора надпочечников, гипофиз, гипоталамус и т.д. Известно, что на поверхности как нормальных, так и раковых клеток содержатся специфические рецепторы к андрогену, которые и способствуют внедрению тестостерона через клеточную мембрану в клетку. В дальнейшем, тестостерон претерпевает трансформацию в активную форму гормона (дегидротестостерон), который проникает в ядро клетки и индуцирует процессы пролиферации [19].

Диагностика данного заболевания базируется на двух основных положениях: 1) определении узла РПЖ с наибольшим потенциалом злокачественности (target lesion), который может, потенциально, привести к летальному исходу; 2) оценка степени распространённости процесса для выбора корректной тактики лечения больного.

Как правильно, начальные формы заболевания не имеют специфической клинической симптоматики. На более поздних этапах развития заболевания могут присутствовать явления затруднённого мочеиспускания и ночной поллакиурии, однако данные симптомы не являются специфичными и могут являться следствием доброкачественных изменений, в частности, ДГПЖ. Ввиду этого факта сбор анамнеза и физикальное обследование не являются первостепенными факторами в ранней диагностике РПЖ [20].

В ряде публикаций последних лет в поисках причин непрерывно возрастающей частоты заболеваемости РПЖ было обращено внимание на

наличие корреляции РПЖ с предшествующим воспалением ПЖ - хроническим простатитом (ХП) [21]. Данная концепция несколько расходится с мнением патоморфологов, что воспаление не оказывает влияния на возникновение опухолей у человека [22]. Вместе с тем существуют данные, демонстрирующие наличие возможной взаимосвязи этих частых патологических процессов у мужчин. Так, в исследовании MacLennan G.T et al. были включены 177 пациентов, которым была выполнена БПЖ. Результаты исследования продемонстрировали наличие в 144 случаях ХП. Последующее динамическое наблюдение (сроком до 5 лет) у 20 (13,9%) пациентов обнаружен РПЖ. Среди остальных 33 больных РПЖ был выявлен лишь у 6% [23]. Таким образом, патогенетическая связь ХП с развитием РПЖ однозначно исключать нельзя. Однако, в рамках проведённого нами анализа литературы, достоверных данных за наличия прямой причинно-следственной взаимосвязи между этими заболеваниями обнаружено не было.

1.4. Гистологическая классификация рака предстательной железы

В 70% случаев РПЖ развивается в ПФЗ, лишь в 10-15% случаев опухоль появляется в ЦЗ, в остальных - в ПХЗ [17]. По данным [24] при достижении очагом РПЖ объема 0.5 см³ - он становится КЗР и требующей проведения соответствующего лечения.

В результате проведения гистологического исследования после БПЖ чаще всего выявляется аденокарцинома ПЖ (около 95%). Другие гистологические типы опухолей встречаются редко: проктовым РПЖ (около 1%), уротелиальной карциномой (около 3%), нейроэндокринный РПЖ, в том числе мелкоклеточный (около 1,5%), плоскоклеточным и переходноклеточным РПЖ (около 0,5%) [25].

Современные гистологические классификации включают в себя следующие виды аденокарциномы: «1) мелкоацинарная; 2) крупноацинарная; 3) солидно-трабекулярный рак; 4) эндометриоидный; 5) криброзный рак;

- 6) железисто-кистозный; 7) папиллярная аденокарцинома;
8) слизеобразующий рак» [26].

«Основными диагностическими критериями РПЖ является структурный атипизм: компактное расположение опухолевых ацинусов, беспорядочный их рост с инфильтрацией стромы ПЖ. В ткани опухоли происходит гибель эластических волокон и инфильтрация опухолью прилегающей ткани, инвазия в периневральные и периваскулярные лимфатические щели» [27].

В настоящее время, в рутинной клинической практике, наиболее широко распространена гистологическая классификация РПЖ по шкале Глисона. Данная система хорошо систематизирована, отвечает требованиям клиники, как при выборе тактики лечения, так и в определении прогноза заболевания после проведенного лечения. РПЖ с показателем Глисона 1 преимущественно содержит высокодифференцированные клетки, что практически соответствует нормальной структуре ПЖ. Однако, по мере увеличения балльной оценки по данной шкале, происходит потеря дифференцировки опухолевых клеток. Так, опухоль с индексом по Глисону равным 5, представлена преимущественно не дифференцированными или низкодифференцированными клетками. Следует отметить, что чем больше снижена дифференцировка клеток опухоли, тем хуже прогноз заболевания [28].

Определение индекса Глисона при обнаружении в биоптате РПЖ совершенно необходимо, не смотря на недостатки непосредственно с ним не связанные. РПЖ характеризуется большим разнообразием гистологических структур даже в пределах одного опухолевого узла, а получаемый при БПЖ образец имеет весьма небольшие размеры и может быть взят вовсе не из участка с наиболее злокачественной формой опухоли или наиболее вовлеченного в процесс участка [29].

1.5. Диагностика рака предстательной железы

«При возникновении подозрения на РПЖ, в первую очередь, принято проводить три основных исследования («золотой стандарт»») [30]:

I. Пальцевое ректальное исследование ПЖ (ПРИ).

II. Определение уровня ПСА.

III. ТРУЗИ ПЖ (при наличии показаний - одновременно с БПЖ).

В последнее время этот обязательный набор исследований все чаще начал дополняться мпМРТ: Т2 ВИ с высоким пространственным разрешением, ДВИ с построением карт ИКД, ДМРТКУ. Иногда, к указанному списку добавляют протонную МР-спектроскопию *in vivo* [31].

ПРИ ПЖ - самый доступный, простой и безопасный метод диагностики РПЖ. Полученные данные не всегда однозначно интерпретируются, так как часто сходными характеристиками обладают целый ряд других заболеваний ПЖ (ДГПЖ, простатит, камни ПЖ, флеболиты стенки, рак и полипы прямой кишки, аномалии развития семенных пузырьков (СП)). Однако, данные ПРИ часто коррелируют с размерами РПЖ и его локализацией.

ПСА является наиболее распространенным лабораторным маркером, который активно используется в рутинной клинической практике, как в диагностике первичного РПЖ, так и оценке результатов проведенного лечения. Норма содержания маркера в крови может варьироваться в разных возрастных группах, однако среднее значение составляет порядка 4 нг/мл. Данное значение помогает снижать число ложно-положительных результатов при проведении данного лабораторного теста. Следует отметить, что маркер ПСА обладает высокой чувствительностью, и в настоящий момент является составной частью «золотого стандарта» диагностики РПЖ. Однако, наряду с высокой чувствительностью, ПСА обладает не высокой специфичностью. Повышение маркера также может быть обусловлено проявлениями ДГПЖ, проявлениям острого и ХП, эякуляция накануне сдачи анализа и прочее.

Проведенные исследования [32] показали, что введение маркера ПСА в качестве скрининговой методики позволило в два раза увеличить выявляемость РПЖ на ранних стадиях заболевания (T1-T2), в то время как ПРИ выявило РПЖ только в 30% гистологически-подтвержденных случаев. Из трех методов «золотого стандарта» исследования ПЖ (определение ПСА, ПРИ и УЗИ ПЖ) уровень ПСА имеет наименьшее количество ложноотрицательных результатов. Помимо этого, ПСА является чувствительным маркером КР РПЖ после РПЭ, позволяя заподозрить развитие клинической прогрессии и отдаленного метастазирования, задолго до их явных клинических проявлений [33,34]. Таким образом, понятие маркерного ПСА-рецидива или БХР широко используется в качестве промежуточного шага оценки состояния ПЖ при наблюдении за пациентами после РПЭ, как в научных исследованиях, так и в широкой клинической практике [35]. Уровень и кратность повышения ПСА после РПЭ, соответствующие БХР, до сих пор обсуждается специалистами, но в большинстве стран наиболее распространенным является прогрессивное повышение ПСА после РПЭ от 0,2 нг/мл [36].

УЗИ наиболее широко применяется в диагностике заболеваний ПЖ, в том числе и РПЖ. Наиболее сложными для УЗИ являются узлы, локализующиеся в передних отделах ПЖ, как при трансабдоминальном УЗИ (ТРАУЗИ), так и при ТРУЗИ [37]. Принципиально новые возможности для диагностики РПЖ с помощью УЗИ открыла соноэластография (СЭГ). СЭГ - технология визуализации эластических свойств нормальных и патологических тканей, реализованная в ультразвуковых диагностических приборах. Выделяют два основных вида СЭГ [38]: динамическая и компрессионная. Принцип динамической СЭГ основан на измерении поперечных сдвиговых волн в твердом объекте, компрессионной СЭГ - на сравнении изображений до и после сжатия тканей. СЭГ позволяет выполнять непрерывное сканирование ПЖ от основания до верхушки для обнаружения плотных очагов, а также определить количественные значения эластичности

узлов и коэффициент относительной жесткости между узлами и прилегающий перипрастатической клетчаткой. Большинство исследований сообщают о значительном улучшении выявления узлов РПЖ с СЭГ, включая руководства для прицельных биопсий (ПБ) [39,40]. СЭГ является достаточно эффективной методикой, позволяющая увеличить объем полезной информации в случаях сомнительных результатов ТРУЗИ [41]. Тем не менее, все еще существуют некоторые противоречия, и недавние исследования показали неспособность надежно дифференцировать РПЖ от ХП [42]. Накопленный опыт позволяет сделать вывод, что не смотря на потенциал СЭГ, она дополняет, а не заменяет необходимость выполнения системных БПЖ. Чувствительность и специфичность СЭГ, в настоящее время, все еще недостаточно высока для точной постановки диагноза, стадирования заболевания и прогнозирования градации Глисона при РПЖ.

Отметим, что УЗИ также является «операторозависимым» методом, имеет технические ограничения (например, из-за акустического окна недостаточного размера), не имеет должной специфичности в дифференциальной диагностике объемных образований ПЖ, а также не всегда эффективно в оценке степени распространенности процесса (прорастания ПК и врастания опухоли в СП).

Существенный вклад в развитие *MRT диагностики* РПЖ внес голландский ученый Jelle O. Varentsz, которым была уточнена и внедрена концепция мпМРТ, объединяющая в себе анатомические (Т2 ВИ и Т1 ВИ) и функциональные изображения: ДВИ с ИКД и ДМРТКУ; а также иногда магнитно-резонансную спектроскопию (МРС). На современном этапе мпМРТ рассматривается как один из основных и наиболее специфичных методов инструментальной диагностики РПЖ [43].

ДВИ позволяют визуализировать и измерять случайное (броуновское) движение молекул воды или ее диффузию, характеризующуюся площадью, которое «покрывают» молекулы воды в единицу времени, что выявляют по ДВИ и количественно оценивают по картам ИКД, где интенсивность сигнала

отражает степень трансляционной подвижности молекул воды объекта. Когда броуновское движение молекул воды однородно по всем направлениям, диффузия является изотропной. Диффузия воды во внутриклеточном пространстве ограничена больше, чем во внеклеточном, за счет присутствия множества естественных барьеров (мембраны, ядра, органеллы и т.д.). В условиях клинического применения МРТ, в основе любых получаемых изображений лежит преимущественно внеклеточная вода. В биологических тканях, за счет их структурированности, диффузия чаще не является свободным случайным процессом. Патофизиологические процессы, приводящие к изменению проницаемости клеточных мембран, состава интерстициальной жидкости и структуры внеклеточной воды, вызывают и изменение коэффициента диффузии молекул воды. При определении очагов развития РПЖ и его местной распространенности ДВИ с ИКД имеют высокую чувствительность [44]. Однако изолированное использования данной методики имеет ограничения [45], что собственно и делает важным мультипараметрический подход при МРТ-диагностике РПЖ [46].

В работе Ахвердиевой Г.И. и соавт. [47] было обследовано 166 пациентов, с верифицированным РПЖ, подозрением на РПЖ (в том числе с наличием отрицательных биопсий в анамнезе) и с БХР после проведенного радикального хирургического лечения. Полученные результаты демонстрируют высокие показатели чувствительности, специфичности и общей диагностической точности комплексной мпМРТ без МРС и использования приемной эндоректальной катушки, как в первичной диагностике РПЖ, так и в выявлении рецидивов после проведенного лечения. Кроме того, производилось сравнение диагностической эффективности мпМРТ при использовании МР-систем с различной степенью индукции магнитного поля (1,5Т и 3,0Т). Полученные результаты демонстрируют, что существенной разницы в диагностике РПЖ при использовании этих МР-систем выявлено не было.

1.6. Система унифицированного подхода к интерпретации МР-изображений предстательной железы PI-RADS v.2

Внедрение новых методик обследования больных с РПЖ позволило существенно улучшить качество диагностики РПЖ. Данные методики, в первую очередь, направлены на более надежную и точную оценку функциональных характеристик тканей, что и определяет перспективу дальнейшего расширения применения МРТ для решения большинства существующих диагностических проблем [48].

В 2007 г. международной рабочей группой, состоящей из экспертов в МРТ ПЖ, совместно с Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR), были опубликованы основополагающие принципы при интерпретации МР-исследований ПЖ в виде системы PI-RADS v.1 [49]. Первоначально, данную систему использовали лишь некоторые европейские исследовательские центры, однако, спустя в последующие года, благодаря своей эффективности, стала появляться в широкой клинической практике.

В 2015 году была предложена вторая версия системы PI-RADS v.2 [50], где были исправлены и доработаны недостатки первой версии. В настоящий момент, PI-RADS v.2 широко распространена в работе, фактически, каждого профильного отделения лучевой диагностики и является основополагающей системой при выявлении первичного РПЖ по средством мпМРТ. Следует понимать, что система PI-RADS v.2 всего лишь формализует первичный диагностический процесс, позволяя более или менее однообразно оценить риски и прогноз заболевания. Она не рассматривает применение мпМРТ для выявления КР РПЖ, оценку прогрессирования при наблюдении за заболеванием, не используется в выявлении вторичного поражения костей и лимфатических узлов (ЛЮ)[51]. В PI-RADS v.2 регламентируются минимально необходимые технические требования получения данных мпМРТ диагностически-приемлимого качества, стандартизируются варианты интерпретации данных мпМРТ ПЖ.

Карта сегментации РПЖ (рис. 1.6.1.) [49], предложенная в концепции PI-RADS v.2, основана на классическом представлении об анатомо-гистологическом строении ПЖ [52] и включает в себя: 39 секторов непосредственно для ПЖ, и 2 сектора для СП. Кроме того, на карте отображено положение наружного сфинктера уретры. Основной задачей использования данной карты является облегчение междисциплинарной коммуникации, в первую очередь, между врачами-урологами и специалистами лучевой диагностики. Данная карта позволяет наглядно локализовать выявленные патологические изменения в структуре ПЖ по данным мпМРТ и осуществлять визуальную поддержку планируемой БПЖ и лечебных воздействий [53].

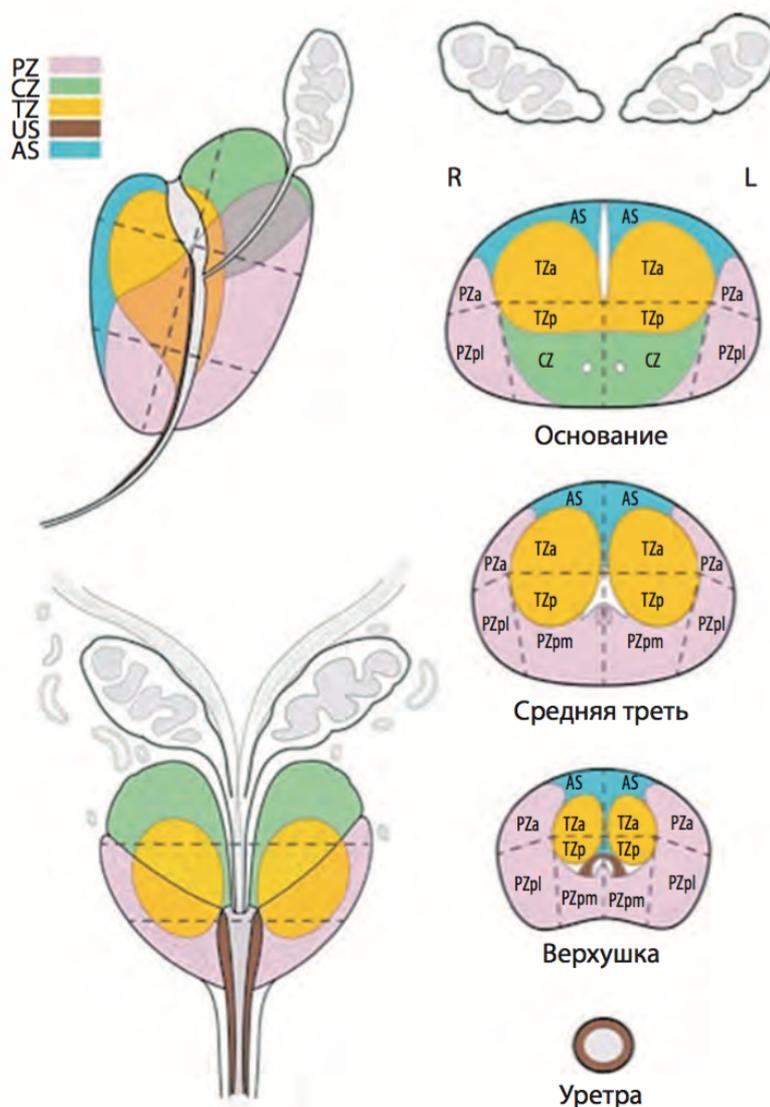


Рисунок 1.6.1. Карта сегментации предстательной железы согласно системе PI-RADS v.2 [49].

В основе анализа изображений мпМРТ ПЖ лежит концепция последовательного сопоставления одного и того же подозрительного участка ПЖ на T2 ВИ, ДВИ с ИКД и ДМРТКУ. При этом обязательным условием является соблюдение технических параметров при получении изображения, а именно: одинаковая толщина среза – не более 3,0 мм, отсутствие расстояние между срезами, соблюдение парной геометрии срезов для одинаковых плоскостей. Информация, полученная с помощью T2ВИ, ДВИ с ИКД, ДМРТКУ, а также иногда МРС, градуируется по системе PI-RADS (аналогу системы BI-RADS для образования молочной железы [54]), что коррелирует с вероятностью наличия КЗР ПЖ и его агрессивностью (косвенно), определяет локализацию и возможность экстракапсулярного распространения (ЭКР) (таблица. 1.6.1.) [49].

Таблица 1.6.1. Определение вероятности наличия клинически значимого рака предстательной железы согласно категориям PI-RADS v.2 предстательной железы[49].

PI-RADS	Определение вероятности наличие клинически значимого рака предстательной железы
1	Очень низкая вероятность клинически значимого рака
2	Низкая вероятность клинически значимого рака
3	Наличие клинически значимого рака сомнительно
4	Вероятно наличие клинически значимого рака
5	Высокая вероятность клинически значимого рака

Суммарная схема оценки ПХЗ и ПФЗ по системе PI-RADS v.2 представлены на рис 1.6.2. и 1.6.3. Следует отметить, что доминантной импульсной последовательностью при оценке структуры ПХЗ являются T2 ВИ, при оценке ПФЗ - доминантное значение имеют ДВИ.



Рисунок 1.6.2. Схема критериев для оценки переходной ПЖ по методике PI-RADS v.2.



Рисунок 1.6.3. Схема критериев для оценки периферической ПЖ по методике PI-RADS v.2.

Таким образом, система PI-RADS v.2 является инструментом формализации взаимодействия урологов, онкологов и специалистов лучевой диагностики. PI-RADS v.2 позволяет проводить стандартизированный анализ полученных результатов, определяя вероятность КЗР, а значит и тактику ведения пациентов с РПЖ [54].

1.7. Биопсия предстательной железы

В 1989 г. К. Hodge была разработана и предложена, ставшая в дальнейшем общепринятой, методика БПЖ из 6 точек (так называемая секстантная биопсия (СБ)), при которой взятие образцов ткани ПЖ осуществляется по парасагиттальной линии между срединной бороздой и латеральной границей ПЖ из основания, средней части и верхушки правой и левой долей. Несмотря на некое улучшение выявляемости РПЖ, число ложноотрицательных СБ составляет от 31,5% до 45% [55]. Проведённые исследования [56] показали, что увеличение количества точек при БПЖ за счет пункции ПФЗ ПЖ, по сравнению со СБ, существенно улучшает диагностику РПЖ без значительного увеличения осложнений, но и без роста выявляемости КЗР.

Стратегия была названа «расширенной биопсией ПЖ» (РБПЖ), состоящей из 10–18 точек. Обнаружение РПЖ выросло на 35% по сравнению со СБ [57]. Увеличение числа точек при БПЖ и точность диагностики РПЖ не коррелируют линейно, хотя теоретически увеличение числа вколов при РБПЖ должно приводить к увеличению выявляемости РПЖ. Создание схемы с максимальной выявляемостью КЗР ПЖ и наименьшим количеством точек является целью создания оптимальной БПЖ.

Диагностика РПЖ также сильно зависит от места расположения точек при БПЖ. Единого мнения об оптимальном количестве точек при БПЖ на настоящий момент нет - наибольшее распространение получила схема из 12 точек, которую в настоящее время называют «стандартной биопсией» (СТБ) [58]. Однако число ложно отрицательных результатов при проведении СТБ колеблется от 30% до 80% [59]. А высокодифференцированный рак с низкой степенью злокачественности недооценивается в 38% случаев при сравнении с окончательным патоморфологическим исследованием, выполненным после РПЭ [60]. Это во многом связано с тем, что БПЖ под УЗ-наведением основано на взятии биопсионного материала из стандартных точек, независимо от анатомо-морфометрических показателей ПЖ, в связи с этим

существует определенная доля вероятности, особенно при локализованном процессе, прохождения иглы мимо узла опухоли. Следует отметить, что гистологические результаты, основанные на шкале Глисона и проценте опухоли в основных образцах БПЖ, определяют стратификацию риска и прогноз заболевания ПЖ [61].

Существует технические сложности с взятием биопсийного материала из передних отделов ПЖ. Эти, так называемые, передние или верхушечные раки, как правило, оказываются вне зоны забора материала при СТБ под ТРУЗИ-наведением. Расположение узла опухоли в верхушке ПЖ, где УЗ-отличия ее наружных и внутренних отделов не так заметны, значительно затрудняет дифференциальную диагностику РПЖ с узлом ДППЖ [62] и снижает выявляемость «переднего» РПЖ при СТБ.

В последнее время, для ПБ ПЖ все более широко используется гибридная диагностическая методика, получившая название «Fusion» (фьюжен). Преимуществом данной методики является объединение процесса ТРУЗИ сканирования в В-режиме и изображений второй модальности. Например, вначале выполняется мпМРТ малого таза. Затем, посрезовые МРТ-изображения записывают на любой цифровой носитель, после чего полученные данные считываются УЗ-сканером или передаются на него по больничной сети с формированием единого 3D-массива данных. Следует отметить, что применение метода «FUSION» показало положительные результаты верификации КР РПЖ приблизительно в 50% случаев, при размерах очагов накопления МРКС при ДМРТКУ, от 9 до 12 миллиметров [63]. При сравнении ПБ и СТБ, использование ПБ под контролем «FUSION» привело к изменению балла Глисона в 81 случаев (32%) [64]. ПБ обнаружила на 67% больше опухолей с баллом Глисона $\geq 4+3$, чем СТБ и пропустила 36% опухолей с баллом Глисона $\leq 3+4$, тем самым снижая выявляемость клинически незначимого рака (КНР) ПЖ [64].

Многообещающие результаты демонстрирует совмещенное использование СТД и ПБ в выявленных подозрительных участках по данным

мпМРТ. В исследовании [65] с помощью ПБ выявлено практически то же количество случаев РПЖ (461), что и при СТБ (469). Эта закономерность наблюдалась среди 690 мужчин (69%), прошедших две эти процедуры. Различие состоит в том, что в результате ПБ диагностировано на 30% больше случаев рака РВР (173 и 122) и на 17% меньше случаев рака низкого риска (РНР) (213 и 258). Совместное проведение СТБ и ПБ определило на 103 случая больше (22%) очагов РПЖ, однако из них 83% составили случаи РНР и только 5% – РВР, а также 12% – РСР. Таким образом, эффективность совместного применения двух методов также имеет пределы. ПБ может значительно изменить стратификацию рисков при диагностике РПЖ и выявить больше случаев РВР. Эти выводы могут быть полезны в клинической практике, однако важно понимать, что пока имеются лишь предварительные данные. По словам авторов статьи: «Необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований для определения эффективности ПБ» [65].

Совершенно новый подход к диагностике и стадированию РПЖ дает проведение БПЖ под МРТ-наведением (МРТПБ). Роль МРТ при этом заключается не только в визуализации опухолевых узлов, но и в проведении ПБ под ее контролем, когда материал берется непосредственно из конкретных подозрительных участков по данным мпМРТ, индивидуальных для каждого пациента, что позволит существенно снизить уровень «ненужных» вколов при БПЖ. МРТПБ позволяет не только повысить выявляемость КЗР, но и более детально оценить степень распространённости процесса, что важно при выборе тактики лечения каждого конкретного пациента. Исследовательской группой, во главе с Jelle O. Varentsz, была показана значительная эффективность проведения МРТПБ: большинство опухолей, верифицированных с помощью МРТПБ оказались КЗР (81-93%)[66]. По мнению авторов статьи, МРТПБ можно считать точным и безопасным диагностическим инструментом выявления КЗР ПЖ. Однако, цена такого исследования гораздо выше рутинной СТБ. Исходя из этого, эта

процедура должна применяться в клинически не ясных и сложных ситуациях, для чего необходимо разработать четкие показания проведения МРТБП [66].

Delongchamps et al. [67] исследовали КЗР ПЖ, который определялся как очаг РПЖ > 5 мм или очаг с показателем по шкале Глисона > 3 . МРТБП показала 98% точность обнаружения КЗР, в то время как СТБ выявила только 88%. Количество пропущенных случаев КЗР при МРТБП и СТБ было сходным (13 при ПБ и 12 СТБ). У пациентов с предыдущими отрицательными результатами СТБ, частота выявления РПЖ в ходе проведения МРТБП составило 37-59%, в то время как при проведении повторных ТРУЗИ-биопсий этот показатель достигал лишь 10-17% [68].

В других публикациях [69,70,71] сообщалось, что у 15% мужчин без признаков РПЖ при мпМРТ, последующие БПЖ выявили какие-либо виды РПЖ, но в этих работах КЗР отдельно не оценивали. Для уточнения роли и значения МРТБП необходимо дальнейшее исследование на большей группе пациентов для более четкого определения причин ложно-отрицательных данных мпМРТ в связи с клинической значимостью пропущенных РПЖ.

МРТБП является эффективной процедурой выявления как минимум КЗР ПЖ у пациентов с предыдущими отрицательными результатами СТБ. Около трети пациентов с результатами мпМРТ, исключаящими РПЖ, вообще могут избежать БПЖ. Подчеркнем, что в ходе проведенного анализа доступной литературы не было найдено четко сформулированного понятия и дифференциальных критериев КЗР. Характеристики этого термина в разных источниках существенно разнятся между собой [72,73,74,67]: узловое образование > 5 мм или любой индекс Глисона > 3 ; индекс Глисона по меньшей мере 7; узловое образование как минимум 3 мм или любой шкале Глисона > 3 ; объем опухоли $> 0,5$ мл³. Поскольку полученных данных все еще недостаточно для построения единой парадигмы обследования пациентов с РПЖ, требуются мультицентровые комплексные клинические исследования. Остается не до конца понятным роль и место МРТБП в

алгоритме обследования мужчин с клиническим подозрением на РПЖ в повседневной практике [75].

В последнее время в периодической печати только начали появляться публикации, где производится попытка систематизировать различные методики БПЖ и разработать показания к каждому виду БПЖ в зависимости от степени риска РПЖ. Padhani et al. [76], на основании результатов ретроспективного исследования [77], посвященному выполнению ПБ ПЖ у 1057 человек и рекомендациям урологических и урорадиологических сообществ (EAU, AUA, NICE, NHS), на основе PI-RADS v.2, предложили алгоритм выбора оптимального метода БПЖ (см. таб. 1.7.1.).

Таблица 1.7.1. Показание к выполнению биопсии ПЖ, основанные на степени риска наличия РПЖ и шкале PI-RADS v.2.

Группы пациентов	Главные задачи диагностики	Прицельная биопсия под контролем МРТ	Категории PI-RADS v.2		
			1-2	3	4-5
Первичная биопсия	Минимизация гипердиагностики КН РПЖ; Выявление КЗ форм РПЖ	Рекомендована	При наличии высокого риска РПЖ – СТБ	СТБ +/- МРПБ	МРПБ
		<i>Опционально</i>	Низкий риск РПЖ – биопсия не рекомендована. Динамическое наблюдение	Если не высокий риск РПЖ - биопсия не рекомендована. Динамическое наблюдение	МРПБ + СТБ
Отрицательная ТРУЗИ биопсия или КНР	Не пропустить КЗР	Рекомендована	Низкий риск РПЖ – биопсия не рекомендована, динамическое наблюдение	СТБ +/- МРПБ	МРПБ + СТБ
		<i>Опционально</i>	Если высокий риск РПЖ - САТБ или ТПБ	САТБ или ТПБ	МРПБ + САТБ
Отрицательная биопсия, выполненная под контролем МРТ	Не пропустить КЗР	Рекомендована	СТБ	СТБ + МРПБ	МРПБ + СТБ/ САТБ

Как видно из представленной таблицы 1.7.1., при наличии в ПЖ образования категории PI-RADS 4 или PI-RADS 5 предпочтение отдается применению МРТПБ ПЖ [77]. Следует отметить, что на сегодняшний момент МРТПБ является наиболее точным инструментом диагностики КЗР ПЖ [77], позволяя выполнять БПЖ при «трудных» локализациях опухоли (передние отделы, верхушка железы) и крайне незначительных размерах образования (менее 5 мм). Применение данной технологии оправдано как у пациентов с отрицательными СТБ в анамнезе, так и первичных пациентов с подозрением на РПЖ. СТБ рекомендована лишь при наличии клинических подозрений на РПЖ (высокие значения ПСА, пациенты высокой группы риска), но сопровождающихся отсутствием достоверных данных о наличии РПЖ по данным мпМРТ (при категориях PI-RADS 1 и 2). Кроме того, СТБ может служить дополнением к МРТПБ у пациентов с категорией PI-RADS 3. Применение сатурационной биопсии (САТБ) и транспериниальной биопсии (ТПБ) рекомендовано лишь в определенных клинических ситуациях, когда применения стандартных методик в поиске КЗР оказалось не эффективным.

Итак, появляется все больше данных о необходимости ПБ в диагностике КЗР ПЖ. Вероятнее всего, дальнейшей вектор развития техники БПЖ будет склоняться именно в сторону прицельного взятия гистологического материала, что позволит существенно повысить показатели выявляемости КЗР и уменьшить число «ненужных» вколов при БПЖ. МРТ приобретает все большую значимость и становится неотъемлемым инструментом диагностики РПЖ. Внедрение МРТПБ в широкую клиническую практику должно существенно повысить выявляемость КЗР.

1.8. Оценка местной распространенности рака предстательной железы по данным МРТ

Одной из наиболее важных и основополагающих задач при планировании лечения больного является оценка степени местной

распространенности опухолевого процесса что достаточно эффективно решается с помощью МРТ [54]. Стадирование РПЖ основано на градации объема поражения самой ткани ПЖ, выхода опухоли за пределы ПК ПЖ и вовлечения СП, а также поражения регионарных ЛУ и наличия отдаленных метастазов. Наибольшее распространение получила классификация оценки распространенности процесса по системе TNM (см. таб. 1.8.1. - 1.8.3.), последняя, 7-я редакция которой вышла в 2010 году [78,79,80].

Таблица 1.8.1. Критерии T-стадии рака предстательной железы [78,79,90].

Стадия рака предстательной железы	Критерии T-стадии
T2a	Узловое образование предстательной железы, занимающее менее половины одной из двух долей железы, без достоверных признаков экстракапсулярного распространения
T2b	Узловое образование (группа сливных узлов) предстательной железы, занимающее более половины одной доли железы, без перехода на вторую долю
T2c	Узловые образования обеих долей предстательной железы и/или одно узловое образование с вовлечением обеих долей железы, но без признаков экстракапсулярного распространения.
T3a	Узловое/узловые образования предстательной железы с выходом за пределы псевдокапсулы предстательной железы, но без признаков инфильтрации семенных пузырьков.
T3b	Узловое/узловые образования предстательной железы с инфильтрацией устья/устьев семенных пузырьков
T4	Опухоль распространяется за пределы предстательной железы, инфильтрирует прилежащие органы: шейка мочевого пузыря, наружный сфинктер уретры, прямую кишку, musculus levator ani

Таблица 1.8.2. Критерии N-стадии рака предстательной железы [78,79,90].

Стадия рака предстательной железы	Критерии N-стадии
N0	Нет достоверных данных за наличие поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Поражены регионарные лимфатические узлы

Таблица 1.8.3. Критерии M-стадии рака предстательной железы [78,79,90].

Стадия рака предстательной железы	Критерии M-стадии
M0	нет отдаленных метастазов
M1	имеются отдаленные метастазы
M1a	метастазы в не регионарных ЛУ
M1b	метастазы в кости
M1c	метастазы другой локализации с или без костных метастазов

Оценка распространенности процесса является одним из наиболее важных факторов в планировании тактики лечения и последующей оценке его эффективности. Ряд авторов [81,82] разделяют локализованные формы РПЖ согласно степени риска развития локо-регионарных рецидивов заболевания и вероятности возникновения отдаленного поражения:

- 1) пациенты низкого риска (сумма баллов по шкале Глисона 6, уровень ПСА < 10 нг/мл, клиническая стадия T1-T2a);
- 2) пациенты с промежуточным риском (сумма баллов по шкале Глисона = 7, уровень ПСА = 10-20 нг/мл, клиническая стадия T2b-T2c);
- 3) пациенты высокого риска (сумма баллов по Глисону = 8-10, уровень ПСА > 20 нг/мл, клиническая стадия > T2c).

Достижения технологий МРТ позволили существенно укрепить позиции МРТ в оценке распространенности и стадировании РПЖ и дали возможность более надежно изучать функциональные характеристики, что и определяет возрастающее значение МРТ в решении большинства диагностических проблем [83]. Выявление распространенности РПЖ за пределы органа, а также наличия вовлечения сосудисто-нервных пучков (СНП) – одни из основных условий выбора тактики лечения между РПЭ и нехирургическими методиками (ДЛТ или ГТ). Данный факт, в первую очередь, обуславливается тем, что с увеличением глубины распространения опухоли за пределы ПК ПЖ существенно возрастает риск возникновения рецидива заболевания, после проведенного радикального хирургического лечения. В связи с этим, хирургическая тактика не во всех случаях является целесообразной [84,85].

В работе Казымова и соавт. [86] была произведена оценка эффективности дооперационной МРТ в оценке распространённости опухолевого процесса. Было обследовано 150 больных с верифицированным РПЖ, предварительное обследование которых указывало на отсутствие отдаленных метастазов. Полученные данные сравнивались с результатами постоперационного патоморфологического исследования, как методики «золотого» стандарта. Анализ полученных результатов показал, что МРТ является информативным методом оценки степени местной распространенности РПЖ. Чувствительность метода в определении выхода РПЖ за пределы ПЖ составила 76,8%, специфичность 80,2 %, точность 78,7%. Прогнозирование положительного результата в выявлении экстраорганного распространения РПЖ было равно 76,8%, прогнозирования отрицательного результата – 80,2%. Наиболее чувствительным МРТ признаком местно-распространенного процесса оказалась качество визуализации ПК ПЖ (82,6%), однако его специфичность составила всего 58,0%.

В работе Lee et al [87] мпМРТ было выполнено 1045 пациентов до проведения радикального хирургического лечения. Чувствительность и специфичность мпМРТ в выявлении инвазии СП (стадия Т3b) составила 43,8% и 95,4% соответственно; в выявлении выхода за пределы ПК ПЖ (стадия Т3a) – 52,6% и 82,1%.

РПЭ ассоциирована с небольшой частотой неспецифических хирургических осложнений и низкой летальностью [88]. Специфическим осложнением данной операции является импотенция [89]. Основным методом предотвращения развития эректильной дисфункции у данной категории больных является сохранение как минимум одного СНП во время оперативного вмешательства [90]. На современном этапе существенным фактором предоперационного планирования в оценке вовлечения СНП при выполнении нервосберегающей простатэктомии являются данные МРТ. В ретроспективном исследовании (с 2008 до 2011 год), проведенном в университетской клинике Кореи (Sungkyunkwan University School of Medicine) [91], были проанализированы данные 353 пациентов, где сравнивались результаты предоперационной МРТ и роботизированной лапароскопической РПЭ. Первоначальная оценка состояния СНП осуществляли по клиническим данным и результатам МРТ. Было показано, что МРТ корректно оценила стадию заболевания у 261 пациента (73,9%), переоценка стадии была отмечена у 43 пациентов (12,2%), недооценка - у 49 (13,9%) пациентов, соответственно. После предоперационной МРТ первоначальная хирургическая тактика осталось неизменной у 260 пациентов (74%), и была скорректирована у 93 пациента (26%). Таким образом, на современном этапе МРТ является методом выбора в оценке распространенности РПЖ и играет важную роль в планировании хирургического лечения пациентов с РПЖ.

1.9. Оценка отдаленного поражения при раке предстательной железы

Особое место в диагностике РПЖ занимает выявление отдаленного поражения. На ранних стадиях заболевания (T1 и T2) вероятность метастазирования чрезвычайно мала. Однако, при прогрессировании заболевания лимфогенные метастазы РПЖ могут обнаруживаться в регионарных тазовых и забрюшинных ЛУ, парааортальных ЛУ [92]. РПЖ проявляет особую склонность к множественному поражению костей (позвоночник, таз, бедро и ребра) [93]. Известны случаи метастазов легких и плевры, печени и мягких тканей. В связи с этим ранняя диагностика вторичного поражения РПЖ остается чрезвычайно важной проблемой.

Особой проблемой является выявление костных метастазов. Известно, что они делятся на остеолитические или остеобластические метастазы (ОЛМ и ОБМ, соответственно) [94]. Пациенты могут одновременно иметь ОЛМ и ОБМ. У больных с РПЖ чаще встречаются ОБМ. В очагах ОБМ усиливается резорбция кости, и препараты, блокирующие костную резорбцию, могут уменьшать боль в костях и снизить риск патологических переломов.

В исследованиях проведенных F. Сесі и др. [95] было показано, что при сочетании позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с холином у 140 пациентов при суммарном количестве очагов вторичного поражения 300 штук было выявлено 180 очагов ОБМ, 99 ОЛМ и 21 очаг оказался вторичным поражением костного мозга. Выявления типа метастаза является критически важным для выбора тактики лечения.

Одно из направлений развития МРТ – это МРТ всего тела (ВТ), позволяющее изучать несколько анатомических областей за одно исследование, что имеет важное значение и для поиска первичных опухолей и для выявления лимфогенного и гематогенного метастазирования. МРТ ВТ чаще проводят на МРТ-системах с высокой индукцией магнитного поля [96].

Н.И. Сергеев и др. [97], показали, что ДВИ в диагностике метастатического поражения костной системы обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. Были проанализированы ДВИ ВТ 19 пациентов с метастатическим поражением костей таза. Очаговые изменения в костях также отчетливо визуализировались на Т1 ВИ с подавлением сигнала жировой ткани. Сопоставление данных такой стандартной МРТ и ДВИ ($b=1000$) показало более высокую чувствительность последнего метода. Выявленные на Т1 ВИ с подавлением сигнала жировой ткани постлучевые изменения костей часто не вызывали ограничения диффузии молекул воды, что, вероятно, обусловлено постепенным формированием реактивного остеосклероза, близкого по своему характеру к физиологическому замещению костной ткани. Очаги, выявляемые при рутинной МРТ, почти всегда дифференцируются и на ДВИ (более четко их видно в режиме инверсии цветовой гаммы по типу «негатив»). В целом, можно рекомендовать ДВИ как очень чувствительный метод неспецифического «скрининга» при подозрении на наличие костных метастазов [97].

Matthias Eiber [98] показал, что МРТ ВТ, включающее ДВИ ВТ, у пациентов с КР РПЖ имеет высокую чувствительность в выявлении костных метастазов, за исключением шейного отдела позвоночника. Чувствительность выявления костных метастазов составила 95,1% (39 из 41 случаев). У 2 пациентов отек костной ткани был расценен как вторичное поражение, хотя являлся проявлением дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника. Чувствительность в выявлении вторичного поражения ЛУ в составила 77% (20 из 26 случаев). Группа ложно-отрицательных ЛУ имела преимущественный размер менее 8 мм. В ходе проведенного исследования отмечались случаи 4-х кратного увеличения ЛУ в сравнении с общепринятыми значениями (10-12 мм) с визуализацией низкого сигнала на карте ИКД. При сопоставлениями данных ПЭТ/КТ с холином и МРТ ВТ (при уменьшении объема ЛУ) в отсутствии

специфической терапии поражение этих ЛУ было признано ложно-положительным.

Одним из наиболее эффективных радиофармпрепаратов, используемых в настоящее время является радиотрейсеры на основе холина (^{11}C и ^{18}F) [99].

В работе Долгушина М.Б. и соавт [100] были продемонстрированы высокие результаты двухэтапной ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в определении КР после проведенной РПЭ. Чувствительность, специфичность и точность метода составили 66,7%, 80% и 78,5% соответственно.

В последнее время в клинической практике все чаще используют РФП ^{68}Ga -PSMA (простатоспецифический антиген стволовых клеток), который может быть использован и у пациентов с БХР после проведенной РПЭ РПЖ.

При анализе результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA у 248 пациентов с БХР после РПЭ в 222 (89.5%) случаях был обнаружен морфологический субстрат КР РПЖ [92]. При значениях уровня ПСА >2 нг/мл чувствительность метода составила 96,8%; от 1 до 2 нг/мл – 93%; от 0,5 до 1 нг/мл – 72,7%, менее 0,5 нг/мл – 57,9%.

Использование ^{68}Ga -PSMA при проведении ПЭТ/КТ обеспечивают более высокий показатель обнаружения КР по сравнению с рутинными методами [101].

1.10. Оценка рецидива рака предстательной железы после проведенной радикальной простатэктомии

Активное применение при скрининге в качестве маркера ПСА с последующим использованием современных методов лучевой диагностики привело к смещению вектора выявляемости РПЖ от местно-распространённых форм в сторону локализованных форм заболевания, при которых радикальные методы лечения РПЖ, включая РПЭ, являются более эффективными [102]. Однако, по данным Alan Dal Pra et al. [103], развитие

БХР РПЖ после проведенной РПЭ, возникает до 40% случаев. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Урологов (AUA), БХР РПЖ принято считать прогрессивное повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл в 3 последовательных измерениях после РПЭ [104]. Местные рецидивы РПЖ чаще всего возникают: 1) в ложе удаленной ПЖ, 2) в области удаленных СП, 3) в воронке мочевого пузыря, 4) в задней стенке (дне) мочевого пузыря у его воронки [105]. СЛТ с использованием современной 3-х мерной конформной ЛТ (3DCRT – 3 Dimension Conformal Radiation Therapy), делает возможным подвести высокую тумороцидную дозу радиации прицельно на область КР, и является методом выбора в лечении данной категории пациентов с показателем биохимического контроля болезни 86,4%, при медиане наблюдения – 48 (24-91) месяцев [106].

В большинстве исследований, особенно ранних, в объем облучения включают ложе удаленной ПЖ. В последнее время, все чаще появляются публикации, в которых, согласно принципу онкологической зональности, показана большая эффективность лечения при включении в объем ЛТ помимо области везикуло-уретрального анастомоза, зон регионарного метастазирования: общие, наружные и внутренние подвздошные, obturatorные и пресакральные ЛУ [107].

При БХР РПЖ одним из наиболее значимых факторов определения стратегии и важным компонентом успешного проведения СЛТ является точное определение локализации, размеров и границ субстрата КР, который при отсутствии регионарных или отдаленных проявлений болезни является причиной роста ПСА. В этом случае эскалация суммарной очаговой дозы (СОД) с высокой точностью на область выявленного КР представляется решающим фактором повышения эффективности СЛТ.

Bernard J.R. et al.[108] провел анализ эффективности СЛТ у 364 пациентов с рецидивом РПЖ после РПЭ [108]. Обследованные пациенты были разделены на три группы, согласно величине предполагаемого лучевого воздействия: группа I - наиболее высокой СОД (более 66,6 Гр), II

группа - средней СОД (64,850 до 66,6 Гр), III группа – низкая СОД (менее 64,8 Гр). Показатели пятилетней биохимической прогрессии, при медиане наблюдения за пациентами в 6 лет, были наиболее низкими в I группе (с высокой СОД) – 39%, во II группе (со средней СОД) – 46%, а в III группе (с низкой СОД) – 57% ($p=0,04$).

В исследовании Siegmann A. et al. [109] изучалось влияния СОД на эффективность СЛТ. В состав исследования вошли 301 больной: 234 больным проводилась ЛТ с СОД 66,6 Гр, 67 больным – СОД составила 70,2 Гр. Анализ полученных данных показал, что у 27% из всех больных наблюдались признаки прогрессирования после проведенного лечения: при СОД 66,6 Гр показатель ПСА при 2-х летнем контроле составил только 71%, а при СОД 70,2 Гр – 88% ($p=0,01$).

Современные методы медицинской визуализации, такие как мпМРТ могут выявлять субстрат опухоли уже на ранних этапах развития КР, когда его величина не превышает нескольких миллиметров и даже при низких значениях ПСА [110]. Чувствительность и специфичность мпМРТ в диагностике КР опухоли в ложе удаленной ПЖ достигает 84-97% и 74-89%, соответственно [111,112,113]. Однако остаются не до конца ясными оптимальные параметры проведения исследования, оценка возможности мпМРТ в точном выявлении локализации, размера и границ КР РПЖ для определения стратегии терапии в целом и повышения эффективности СЛТ.

Таким образом, доказано, что по своей чувствительности и специфичности в выявлении первичного РПЖ, оценке местной распространенности процесса и выявлении рецидива РПЖ мпМРТ превосходит все другие методы лучевой диагностики. Однако, остаётся ряд вопросов, которые требуют уточнения: не до конца понятно, когда целесообразно проводить ПБ ПЖ; каковы надежные критерии оценки местной распространённости процесса при мпМРТ; какова чувствительность мпМРТ в выявлении КР РПЖ после проведенной РПЭ; значение и место мпМРТ в планировании СЛТ перед проводимым лечением. Для решения

этих проблем необходимы более подробные и последовательные исследования различных методов проведения БПЖ, в том числе на основе современных гибридных технологий, для разработки четких показаний к каждому конкретному виду БПЖ. Остаётся не ясной методика оценки локального и отдаленного прогрессирования РПЖ и возможности верификации полученных при этом результатов, в то время как это является критически важным для выбора тактики лечения конкретного пациента.

ГЛАВА 2. МАТЕРАИЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала.

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и АО Европейский Медицинский Центр (ЕМС) были обследованы 628 пациентов с гистологически-верифицированным РПЖ (в том числе с подозрением на местно-распространенную форму заболевания); первичные пациенты с клиническими подозрениями на РПЖ (увеличение маркера ПСА, сомнительные результаты по данным ТРУЗИ и ПРИ), а также пациенты с биохимическим рецидивом (БХР) после хирургического лечения.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Больные с гистологически-верифицированным РПЖ, которым планировалось проведение РПЭ.
2. Больные с подозрением на РПЖ, согласно результатам клинического обследования, которым планировалось проведение прицельной МРТ/УЗИ фьюжен-биопсии ПЖ.
3. Больные с отрицательной биопсией в анамнезе, у которых имеется прогрессивное повышение маркера ПСА и стойкое клиническое подозрение на наличие РПЖ.
4. Больные с клинически незначимым РПЖ по данным стандартной биопсии, но с противоречивыми данными клинического и лабораторных исследований, подозрительных на наличие РПЖ высокого риска.
5. Пациенты с БХР РПЖ после РПЭ, которым планируется ДЛТ.
6. Динамическое наблюдение за состоянием пациентов после проведенного курса ДЛТ по поводу РПЖ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Наличие у пациента стандартных абсолютных противопоказаний проведения МРТ.

2. Аллергический анамнез у пациентов с доказанной гиперчувствительностью к МРКС или их компонентам.

3. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания пациента (нестабильная стенография, стенокардия III или IV функциональный класс, сердечная недостаточность III или IV класса по NYHA, тяжелые нарушения ритма сердца и др.).

4. Наличие почечной и/или печеночной недостаточности у пациентов (скорость клубочковой фильтрации менее 30мл/мин/1,73 м²; АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза в 2 и более раз превышающие рамки нормальных значений)

5. Наличие выраженной боязни замкнутых пространств (клаустрофобии), с невозможностью сохранять неподвижное положение. Невозможность использования анестезиологического пособия.

6. Наличие проводимой или проведенной ГТ у пациентов I группы.

7. Отказ пациентов I группы от РПЭ.

В итоге, согласно критериям включения и исключения, из 628 обследованных пациентов в работу были включены 234 больных, удовлетворяющим критериям включения и не имеющих ни одного критерия исключения. Данные больные были разделены на 3 группы (рис. 2.1.1):

I. 112 пациентов с гистологически верифицированным РПЖ до мпМРТ;

II. 33 пациента с подозрением на РПЖ;

III. 89 пациентов с БХР РПЖ, которым планировалась ДЛТ.

В I группу были включены 112 пациентов с морфологически верифицированным РПЖ, которым планировалось выполнение радикального хирургического лечения в объеме РПЭ. Пациентам данной группы мпМРТ проводилась с целью оценки местной распространенности процесса с целью определения дальнейшей тактики лечения (РПЭ или ДЛТ). Изучали возможности МРТ в диагностике местно-распространенных форм заболевания и определение наиболее чувствительных импульсных последовательностей мпМРТ в диагностике экстракапсулярного

распространения РПЖ за пределы ПК ПЖ. Клинические характеристики пациентов первой группы представлена в таб. 2.1.1.

Рисунок 2.1.1. Распределение пациентов с РПЖ, включенных в исследование по группам.



Таблица 2.1.1. Распределение пациентов I группы с гистологически верифицированным раком предстательной железы, включенных в исследование, по клинико-лабораторным показателям.

Названия основных клинико-лабораторных показателей	Значения показателей
Количество пациентов	112
Медиана возраста	69 лет
Медиана объема предстательной железы	45 см ³
Медиана уровня ПСА	7.6 нг/мл

Таблица 2.1.2. Распределение пациентов I группы с гистологически верифицированным раком предстательной железы по уровню маркера ПСА и результатам патоморфологического исследования (по шкале Глисона).

Названия клинико-лабораторных показателей	Значения показателей	Распределение пациентов по значениям показателей, в%
Уровень ПСА	<10 нг/мл	65,2%
	10-20 нг/мл	20,9%
	>20 нг/мл	13,9%
Суммарный бал по шкале Глисона	Глисон 6 (3+3)	37,2%
	Глисон 7 (3+4; 4+3)	43,5%
	Глисон 8-10 (4+4; 4+5, 5+4; 5+5)	19,3%

Во вторую группу были включены 18 больных с подозрением на РПЖ по данным клинико-лабораторным и инструментальным методам исследования (ПСА, ПРИ, ТРУЗИ ПЖ). Всем пациентам была проведена мпМРТ до БПЖ (не позднее чем за 2 недели), с целью определения узлов подозрительных на неопластический процесс. Выявленные изменения ПЖ были изложены в протоколе о проведении МРТ исследования, согласно системе отчётности PIRADS v.2, с указанием подозрительных очагов на специализированной карте [50]. Всем пациентам II группы выполняли ПБ ПЖ из выявленных подозрительных очагов по данным мпМРТ, далее проводили СТБ ПЖ [2]. Гистологические образцы при ПБ помечали как «прицельные». ПБ биопсия выполнялась на УЗИ-аппарате Logic E9 (GE HealthCare, США), с использованием стандартного программного обеспечения, включающего возможность проведения фьюжн-биопсии. Далее проводили сравнительную оценку результатов патоморфологического исследования при ПБ и СТБ ПЖ. Клинические характеристики пациентов II группы представлены в таб. 2.1.3.

Таблица 2.1.3. Распределения пациентов II группы с подозрением на рак предстательной железы.

Показатели	РПЖ по данным мпМРТ	Нет РПЖ по данным мпМРТ
Количество пациентов	27	6
Медиана возраста	62 года	57 года
Медиана объёма	42 см ³	50 см ³
Медиана ПСА	6,5 нг/мл	4,0 нг/мл

В состав III группы были включены 89 пациентов, с БХР РПЖ после РПЭ, предварительное обследование которых указывало на отсутствие отдаленных метастазов, которым планировалась СЛТ. Всем пациентам III группы мпМРТ проводили не позднее, чем за 1 месяц до начала проведения СЛТ. Контрольное мпМРТ делали спустя 6 месяцев с момента окончания курса СЛТ. Клинические характеристики пациентов III группы представлена в таб. 2.1.4.

Таблица 2.1.4. Группа III - пациенты с биохимическим рецидивом - подозрением на местный рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии.

Показатели	Рецидив РПЖ по данным мпМРТ	Нет рецидива РПЖ по данным мпМРТ
Количество пациентов	82	7
Медиана возраста	64 года	63 года
Медиана ПСА	0,85 нг/мл	0,71 нг/мл

Исследование проводили как открытое, одномоментное, несравнительное, многоцентровое.

2.2. Методика мультипараметрической МРТ предстательной железы

Технические параметры проведения МР-исследования ПЖ и выполняемые протоколы сканирования представлены в приложении А.

мпМРТ ПЖ пациентам I группы проводили не позднее чем за 2 недели до выполнения РПЭ. Целью исследования являлось определение факта наличия или отсутствия экстракапсулярного распространения РПЖ по данным мпМРТ (Т2ВИ, ДВИ с картами ИКД, ДМРТКУ). В последствии производилось сравнение полученных данных с результатами постоперационного патоморфологического исследования.

Во II группе мпМРТ выполняли не ранее чем 3 месяца с момента проведения БПЖ (если таковая имелась в анамнезе), и не позднее, чем за 2 недели до выполнения БПЖ.

Пациентам III группы мпМРТ выполняли до начала курса ГТ и не позднее, чем за 1 месяц до СЛТ. Контрольное мпМРТ малого таза проводилось спустя 6 месяцев после проведенной СЛТ.

При проведении ДМРТКУ у пациентов I и II групп использовалось макроциклическое МРКС (гадобутрол - Гадовист®, Bayer - ФРГ), введение которого осуществлялось в стандартной дозе, через установленный периферический внутривенный катетер, по средством МРТ совместимого инжектора Medrad Spectrum Solaris (Bayer, ФРГ).

При ДМРТКУ мпМРТ ПЖ пациентам III группы через установленный в локтевую вену пластиковый катетер производили в/в введение следующих МРКС в стандартных дозировках: гадодамид (Омнискан®, GE HealthCare - США) или гадоверсетамид (Оптимарк®, Liebel Flarsheim LLC – США), или гадобутрол (Гадовист®, Bayer - ФРГ). Введение МРКС проводили по средством МРТ совместимого инжектора Medrad Spectrum Solaris (Bayer, ФРГ). Скорость введения для гадобутрола составила 3,0 мл/сек, концентрация 1,0 ммоль, вводимая доза – 0,1 ммоль/кг (или 0,1 мл/кг) веса пациента при суммарном объеме введения 7,0-7,5 мл. Для гадодамида и

гадоверсетамида скорость введения составляла 3,5-4,0 мл/сек., концентрация 0,5 ммоль, вводимая доза – 0,1 ммоль/кг (или 0,2 мл/кг) веса пациента при суммарном объеме введения 15,0-20,0 мл.

2.3. Подготовка пациентов для проведения мпМРТ предстательной железы

Перед проведение МР-исследования производилось определение противопоказаний к проведению МРТ. Пациент подробно инструктировался о правилах проведения во время исследования, целях и задачах исследования, возможных побочных эффектах и потенциальных рисках. Перед проведением исследования в локтевую вену пациента устанавливался внутривенный катетер, калибром 18-20G, для проведения ДМРТКУ. Во время проведения исследования пациент должен был находиться в неподвижном состоянии. При возникновении какого-либо дискомфорта пациент мог подать сигнал врачу, по средством использования «страховочной груши», находившейся в руке пациента на протяжении всего исследования.

За несколько дней до запланированного исследования, при отсутствии противопоказаний, пациенту назначалась диета без употребления продуктов, усиливающих перистальтику кишечника и газообразование (хлеб, бобовые и тд.). Накануне вечером, назначалась очистительная клизма. В день исследования – легкий (углеводный завтрак) и ограничение от прима пищи и жидкости за 3 часа до момента исследования. Пациенту давались строгие рекомендации воздержаться от голодания, так как это могло привести к возникновению перистальтических артефактов, понижающих диагностическую ценность получаемых изображений, а также к общему плохому самочувствию пациента. МР-исследования выполнялись при малом или среднем наполнении мочевого пузыря.

2.3. Протокол исследования пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы

Были изучены результаты обследования 89 пациентов (III группа) с БХР РПЖ после РПЭ, предварительное обследование которых указывало на отсутствие отдаленных метастазов.

Протокол исследования III группы включал в себя:

- определение величины показателя ПСА перед проведением мпМРТ малого таза;
- проведение мпМРТ малого таза;
- проведение радикального курса лучевой или гормонолучевой терапии;
- определение уровня ПСА по окончании и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лучевой и/или гормонолучевой терапии;
- проведение контрольного мпМРТ малого таза через 6 месяцев после окончания лучевой и/или гормонолучевой терапии для оценки эффективности проведенного лучевого или комбинированного гормонолучевого лечения.

Всем больным, включенным в состав III группы, при отсутствии данных за наличие отдаленного метастазирования была выполнена СЛТ в классическом режиме фракционирования дозы радиации, а при наличии субстрата рецидива по данным мпМРТ – дополнительно на область КР с использованием технологии гипофракционирования дозы радиации [114].

В зону облучения входили: зоны регионарного лимфогенного метастазирования – СОД 44 Гр, ложе удаленной ПЖ СОД 66 Гр, а при выявленном КР РПЖ дополнительно включали зону его расположения - до СОД 72 Гр.

У 44 пациентов при диагностике КР РПЖ отдельно были проанализированы данные ДМРТКУ, входящей в мпМРТ [43], с внутривенным введением различных МРКС.

Результаты ДМРТКУ малого таза этой категории пациентов были оценены в следующих группах:

- 9 пациентов, с БХР РПЖ, которым выполнялось проведение мпМРТ малого таза с в/в введением водорастворимого внеклеточного гадолиний-содержащего МРКС гадодиамида (Омнискан®, GE HealthCare - США) перед проведением курса СЛТ.
- 9 пациентов, с БХР РПЖ, которым выполнялось проведение мпМРТ малого таза с в/в введением водорастворимого внеклеточного гадолиний-содержащего МРКС гадоверсетамида (Оптимапк®, Liebel Flarsheim LLC США) перед проведением курса СЛТ;
- 26 пациентов, с БХР РПЖ, которым выполнялось проведение мпМРТ малого таза с в/в введением водорастворимого внеклеточного гадолиний-содержащего МРКС гадобутрол (Гадовист®, Bayer - ФРГ) перед проведением курса СЛТ;

Описание и режим дозирования всех использованных МРКС при проведении МРТ, в рамках данного исследования, представлены в приложении Б.

Диагноз КР РПЖ при мпМРТ малого таза предполагался при выявлении узлового образования в ложе удаленной ПЖ (с различного типа контурами), с наличием гиперинтенсивного сигнала по данным ДВИ, гипоинтенсивных сигнальных характеристик по данным ИКД, которое интенсивно и активно накапливало МРКС в течение первой минуты после его внутривенного введения по типу «масс»-накопления. Полученные результаты оценивались в совокупности с данными клинического осмотра и результатов лабораторных исследований.

2.4. Статистическая обработка данных

Расчет чувствительности, специфичности и общей диагностической точности проводился по следующим формулам:

Чувствительность – это вероятность положительного результата у больного, характеризующая способность метода выявлять болезнь в тех случаях, когда она действительно имеется:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%,$$

где ИП – истинно-положительный результат, ЛО – ложно-отрицательный результат.

Специфичность – это вероятность отрицательного результата у здорового, характеризующая способность метода выявлять отсутствие болезни в тех случаях, когда ее действительно нет:

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%,$$

где ИО – истинно-положительный результат, ЛП – ложно-положительный результат.

Точность – это доля правильных результатов среди всех обследованных пациентов:

$$\text{Точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛО} + \text{ЛП}) \times 100\%.$$

Кроме того, с практической точки зрения для оценки результатов исследования интерес представляет вероятность совпадения данных БПЖ с окончательным диагнозом. Для этих целей оценивались показатели прогностичности [114].

Прогностичность положительного результата (ППР) – это вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате БПЖ.

$$\text{ППР} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%.$$

Прогностичность отрицательного результата (ПОР) – это вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате БПЖ:

$$\text{ПОР} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%.$$

Пациентам I группы при проведении анализа диагностической эффективности мпМРТ с использованием матричной катушки для исследования тела (брюшной области и/или малого таза), полученные данные сравнивали с результатами постоперационного патоморфологического исследования. Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогнозирование положительного (ППР) и отрицательного (ПОР) результатов рассчитывали по стандартным формулам, описанным выше.

Использовались следующие методы статистической обработки данных: U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок при оценке различий между количественными признаками; построение ROC-кривых для оценки качества бинарной классификации. При оценке модели с помощью ROC-кривой оценивается площадь под каждым графиком (AUC) по градации, приведённой в таблице 2.5.1. При сопоставлении данных мпМРТ и результатов постоперационной гистологии использовали модель на основе бинарной логистической регрессии [115].

Таблица 2.5.1. Оценка качества модели с помощью ROC-кривой.

<i>Интервал AUC</i>	<i>Качество модели</i>
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Для анализа взаимной корреляции методов выполнения БПЖ пациентам II группы, их взаимосвязи с данными мпМРТ использовался коэффициент корреляции Спирмена [114].

Для сравнения выявляемой при СТБ и ПБ степени злокачественности гистологического материала (по шкале Глисон) был применен регрессионный анализ [114].

При сравнении числа вколов, количества собранного материала при разных методах БПЖ, при сравнении результатов БПЖ с послеоперационными данными гистологического анализа использовался критерий Вилкоксона для связанных выборок [114].

Полученные при ДМРТКУ данные пациентов III группы, в виде типовых кривых с количественным измерением степени интенсивности изменения сигнала при накоплении МРКС (интенсивность сигнала на T1ВИ при ДМРТКУ), оценивали в трех отдельных временных точках измерения: ё

- 1) амплитуда пика максимального изменения МР-сигнала;
- 2) амплитуда сигнала через 20 секунд после пика максимального изменения МР-сигнала;
- 3) амплитуда сигнала через 40 секунд после пика максимального изменения МР-сигнала.

Полученные данные обрабатывали с помощью стандартного средства программного обеспечения МРТ сканера Magnetom Espree (Siemens, ФРГ) Mean Curve. Статистическая обработка данных производилась с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 25 (IBM, США).

ГЛАВА 3. ВОЗМОЖНОСТИ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1. Возможности мпМРТ в оценке местной распространенности рака предстательной железы

Критериями опухолевого процесса по данным мпМРТ являлось наличие узлового образования с нижеследующими тканевыми характеристиками по сравнению с непораженными тканями ПЖ [116]: узловое образование гипоинтенсивное на T2 ВИ TSE, гиперинтенсивное на ДВИ (с фактором взвешенности $b=1000$ и более) и гипоинтенсивное на картах ИКД, с ранним и активным накоплением МРКС при ДМРТКУ (рис 3.1.1).

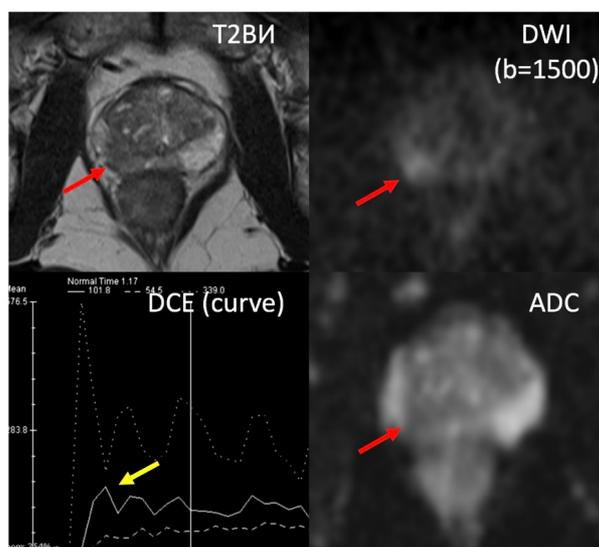


Рисунок 3.1.1. МРТ ПЖ в аксиальной проекции. В периферической зоне ПЖ справа, на уровне средней трети железы, определяется узловое образование (указано красной стрелкой) с нечёткими, неровными контурами, неоднородной плотной структуры, с ранним и активным накоплением МРКС (указано желтой стрелкой). Здесь на изображениях: T2 ВИ - T2ВИ TSE; DWI ($b=1500$) – ДВИ с фактором взвешенности $b=1500$; ADC – карта ИКД; DCE (curve) - кривая зависимости относительной интенсивности сигнала к сигналу до введения МРКС (в условных единицах) от времени (в секундах) после внутривенного введения МРКС на основе данных T1ВИ 3D TWIST.

Согласно системе отчетности PI-RADS v.2 при решении вопроса о наличии или отсутствии специфического неопластического процесса при локализации опухолевого узла в ПФЗ ПЖ доминантной последовательностью были ДВИ с картами ИКД, а при расположении узла в ПХЗ – T2 ВИ TSE [82].

Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической эффективности мпМРТ как в выявлении локализованных форм РПЖ, так и в оценке местно-распространенных форм заболевания. Сравнительные данные анализа диагностической эффективности мпМРТ без применения эндоректальной катушки в выявлении местно-распространенных форм РПЖ, показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, ППР и ПОР мпМРТ представлены в таб. 3.1.1., количественные данные в таб. 3.1.2, 3.1.3., 3.1.4.

Таблица 3.1.1. Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогнозирования положительного (ППР) и отрицательного (ПОР) результатов, по отношению к экстракапсулярному распространению на основе сравнения данных мпМРТ у 112 пациентов с РПЖ в %.

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Точность	ПОР	ППР
мпМРТ в диагностике локализованного РПЖ	92,3	86,6	89	89,3	85,0
мпМРТ в оценке экстракапсулярного распространения	87,5	92,6	91	94,3	84,0
мпМРТ в оценке опухолевой инвазии семенных пузырьков	85,0	95,0	90	96,7	80,9

Таблица 3.1.2. Сравнение выявленных случаев РПЖ с наличием (+) и отсутствием (-) опухолевой инвазии семенных пузырьков по данным мпМРТ и по результатам постоперационного гистологического исследования у 112 пациентов.

Наличие опухолевой инвазии семенных пузырьков	Количество пациентов по данным мпМРТ	Количество пациентов по данным постоперационного гистологического подтверждения		Относительное количество совпадений, %
		Данные совпали	Данные не совпали	
+	21	17	4	80,9
-	91	88	3	96,7

Полученные данные (таб. 3.1.1. и 3.1.2.) показывает, что мпМРТ в диагностике опухолевой инвазии СП (стадия заболевания T3b) при относительно невысокой чувствительности (чуть более 80%), демонстрирует высокую специфичность и точность, ПОР и ППР.

Таблица 3.1.3. Количественные результаты оценки T-критерия местной распространенности РПЖ по данным мпМРТ, выраженным в абсолютных значениях.

MP-стадия	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4	Всего
Количество человек	25	10	33	42	21	3	112

Таблица 3.1.4. Количественные результаты оценки N-критерия местной распространенности РПЖ по данным мпМРТ, выраженным в абсолютных значениях.

MP-стадия	N0	N1	Всего
Количество человек	80	32	112

У 32 пациентов из 112 человек (таб. 3.1.4) I группы были выявлены увеличенные тазовые ЛУ (от 1,1 см до 1,7 см по короткой оси), без жировых центров, с наличием снижения подвижности молекул воды (уплотнение структуры ЛУ) по данным ДВИ (достоверно высокий сигнал на ДВИ, при низком сигнале на карте ИКД). Однако постоперационное патоморфологическое исследование показало, что только в 4 случаях из этих 32 пациентов имелось наличие вторичного специфического неопластического поражения в отдельных ЛУ, причем, не более чем в 12% увеличенных ЛУ. В остальных ЛУ этих пациентов были выявлены признаки воспалительных изменений. Таким образом, данные мпМРТ не позволили надежно дифференцировать вторично пораженные ЛУ от лимфаденопатии воспалительного характера.

3.1.2. Результаты оценки экстракапсулярного распространения по данным мпМРТ

Всего оценивали 78 очагов, расположенных вблизи ПК ПЖ. По результатам анализа каждого из очагов определяли: есть или нет прорастание ПК ПЖ. Стадирование и определение факта наличия или отсутствия прорастания ПК ПЖ производили по совокупности данных мпМРТ (T2 ВИ, ДВИ с картами ИКД, ДМРТКУ) и гибридных изображений, полученных путем наложения ДВИ и T2 ВИ. Для каждого из этих очагов при РПЭ определяли и гистологически верифицировали наличие или отсутствие прорастания за пределы ПК ПЖ.

Первоначально проводили оценку общих характеристик методов мпМРТ (чувствительность, специфичность, ППР, ПОР, точность) путем сравнения данных о наличии или отсутствия прорастания опухолевого процесса за пределы ПК ПЖ по результатам оценки МРТ-изображений врачом-рентгенологом, и результатам постоперационного гистологического исследования (таб. 3.1.3.).

Полученные результаты показали, что данные мпМРТ обладают высокой чувствительностью, специфичностью, общей диагностической точностью, а также высокими показателями ПОР и ППР в диагностике экстракапсулярного распространения РПЖ за пределы ПК ПЖ. Далее оценивали данные каждого из методов мпМРТ и совмещенных изображений (Т2ВИ+ДВИ) в выявлении прорастания ПК ПЖ по отдельности с помощью U-критерия Манна–Уитни. Было выявлено, что эти варианты изображений (Т2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2 ВИ+ДВИ) обладают статистически достоверным различием ($p < 0,001$) между собой по всем изучаемым параметрам (рис.3.1.2.1).

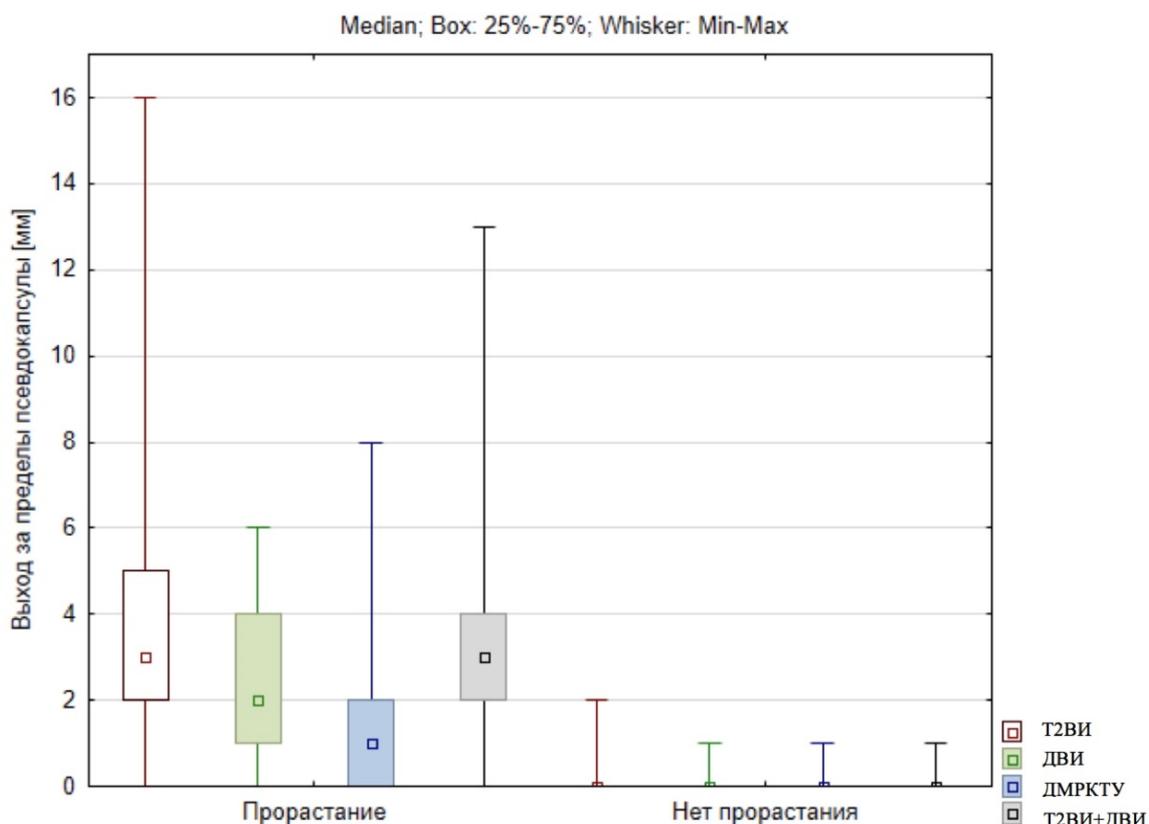


Рисунок 3.1.2.1. Сравнение определения величины распространения рака предстательной железы за пределы псевдокапсулы для различных типов изображения мпМРТ (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ) при использовании U-критерия Манна–Уитни. По оси X: суждение о отсутствии или наличии прорастания опухолевого процесса за пределы псевдокапсулы; по оси Y: глубина выхода опухолевого процесса за пределы псевдокапсулы (в мм) по данным мпМРТ. Указаны медиана, межквантильный размах, минимальное и максимальное значения глубины экстракапсулярного распространения за пределы псевдокапсулы (в мм) по данным различных типов изображения (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ).

Полученная оценка методов мпМРТ (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ) с помощью построения ROC-кривых (рис. 3.1.2.2.) показывает чувствительность и специфичность различных типов МРТ изображений в диагностике экстракапсулярного распространения по отдельности. Площадь под кривой (табл.3.1.2.1.) отражает оценку каждого из используемых изображений по отдельности в выявлении прорастания за пределы ПК ПЖ.

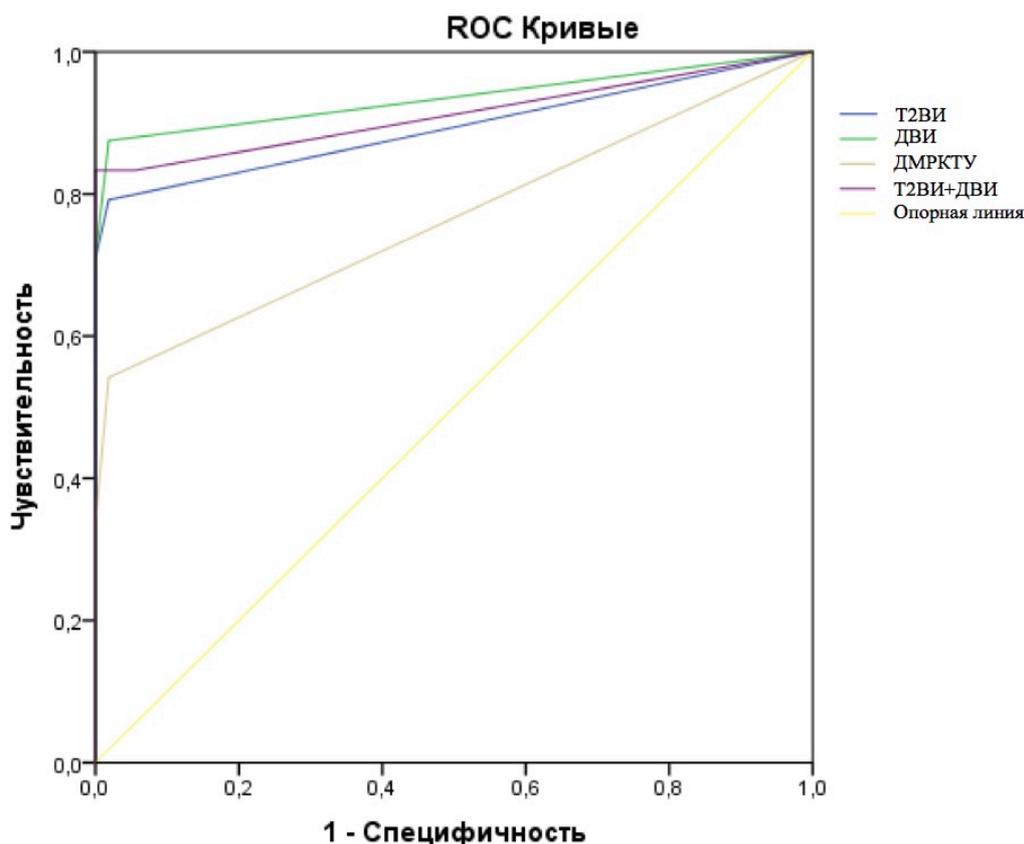


Рисунок 3.1.2.2. ROC-кривые использованных изображений (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ) в оценке чувствительности и специфичности экстракапсулярного распространения для каждого из них.

Таблица 3.1.2.1. Количественные результаты анализа «площади под кривой» используемых изображений (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ) по отдельности.

Параметр	Площадь под кривой (AUC)
Т2ВИ	0,893
ДВИ	0,935
ДМРТКУ	0,765
Т2ВИ+ДВИ	0,912

На основании данных рисунка 3.1.2.2. и таблицы 3.1.2.1. можно сделать вывод, что наилучшую стратификацию в дифференциации «нет» или «есть» прорастание ПК ПЖ, для разных типов изображений, позволяют выстроить их в следующем порядке, в котором надежность выявления прорастания убывает: ДВИ, Т2 ВИ+ДВИ, Т2 ВИ, ДМРТКУ.

Оценка с помощью построения ROC-кривых чувствительности и специфичности каждого из изображений, а также пороговое значения их сравнения приведены на рис. 3.2.3. и в таб. 3.2.2. Глубина инвазии процесса за пределы ПК ПЖ, при которой значения сочетания чувствительности и специфичности было максимальным, и выбиралось в качестве порогового (рис. 3.2.1.3. и таб. 3.1.2.2.), количественное измерение для Т2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ и Т2 ВИ+ДВИ составило: 1,0 мм, 0,5 мм, 0,5 мм и 1,5 мм соответственно, для сочетаний чувствительности и специфичности 177,3%, 185,6%, 152,3% и 183,3%, соответственно. Наилучшими показателями чувствительности и специфичности, а также их суммарного значения, в диагностике экстракапсулярного распространения опухоли за пределы ПК ПЖ обладают ДВИ, которые выявляют инвазии минимальной толщины от 0,5 мм.

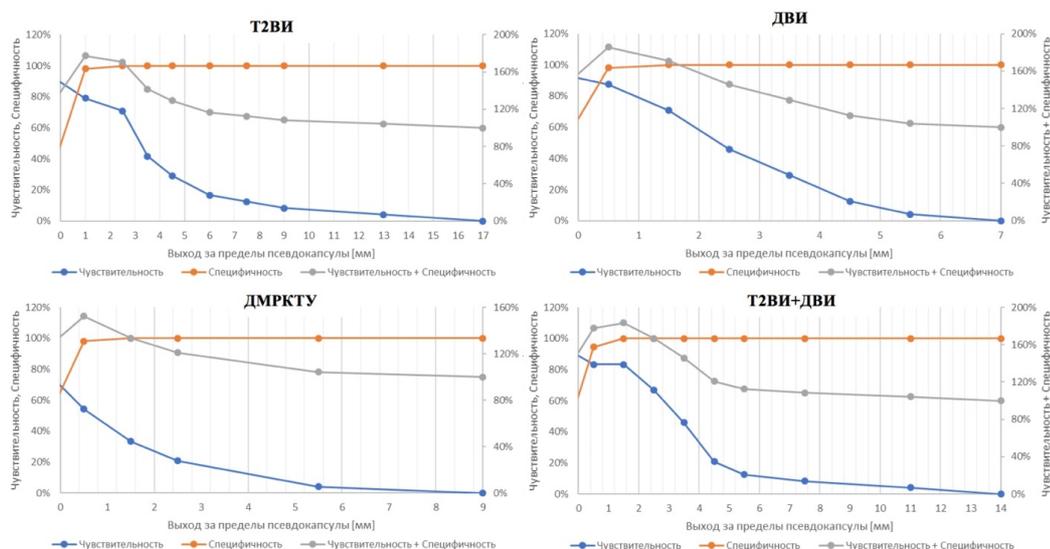


Рисунок 3.1.2.3. Результаты чувствительности, специфичности и их суммарного значения (чувствительность + специфичность) каждой из исследуемых изображений (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ) в оценке глубины выхода опухолевого процесса за пределы псевдокапсулы предстательной железы в мм по данным ROC-кривых.

Таблица 3.1.2.2. Количественные показатели (в%) чувствительности, специфичности для каждой из исследуемых методик (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ) в оценке выхода опухолевого процесса за пределы псевдокапсулы предстательной железы по данным ROC - кривых и их соответствие с глубиной выхода опухолевого процесса за пределы псевдокапсулы предстательной железы в мм.

Методики	Чувствительность	Специфичность	Выход за пределы капсулы [мм]
Т2 ВИ	79,2%	98,1%	1
ДВИ	87,5%	98,1%	0,5
ДМРТКУ	54,2%	98,1%	0,5
Т2 ВИ+ДВИ	83,3%	100,0%	1,5

С помощью бинарной логистической регрессии была найдена максимальная чувствительность и специфичность «обученной» модели на основе анализируемых изображений (Т2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2 ВИ+ДВИ), а также оценён вклад каждого из них по отдельности. Созданная модель полностью удовлетворяет условиям существования: модель сверхзначима ($p < 0,001$) и R^2 Нэйджелкерка равен 0,87.

Как видно из таблицы 3.1.2.2. наибольший вклад в созданную модель на основе бинарной логистической регрессии вносят ДВИ. Площадь под кривой (AUC) для классификации по группам «с прорастанием»/«без прорастания» за пределы ПК ПЖ при РПЖ с использованием данной модели составила 0,954, что больше, чем любой при использовании любой методики по отдельности. Разделительное значение было выбрано по максимальной сумме значений чувствительности + специфичности и составило 0,406 (рис.3.1.2.4.). Общие характеристики модели при данном разделительном значении модели представлены в таб. 3.1.2.3.

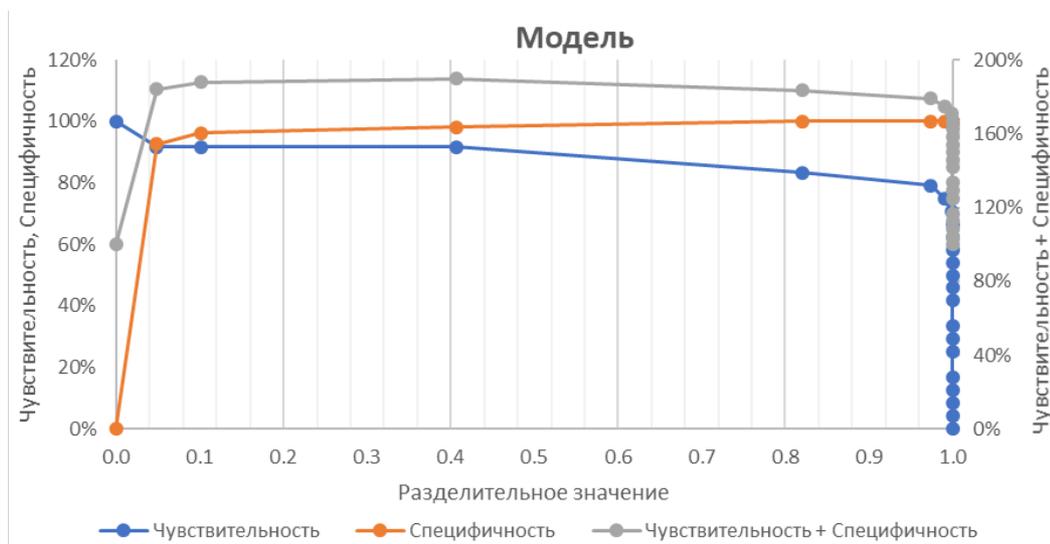


Рисунок 3.1.2.4. Чувствительность, специфичность и их суммарного значения (чувствительность + специфичность) модели, созданной с помощью бинарной логистической регрессии, при измерении глубины выхода рака предстательной железы за пределы псевдокапсулы в мм.

Таблица 3.1.2.3. Параметры модели, созданной на основе бинарной логистической регрессии, для различных видов изображений (Т2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2ВИ+ДВИ).

Параметр	Коэффициент регрессии В	Оценка соотношений шансов Exp (В)	Значимость
Т2ВИ	1,582	4,867	0,523
ДВИ	4,074	58,809	0,004
ДМРТКУ	-2,289	0,101	0,346
Т2Ви+ДВИ	0,645	1,905	0,777
константа	-3,347	0,035	0,000

Данные таблицы 3.1.2.4. показывают, что имеется высокая степень совпадения результатов модели бинарной логистической регрессии (в какой-то степени виртуального «идеального рентгенолога») и мнения реального врача-рентгенолога (с опытом работы не менее 5 лет) в специфичности определения наличия выхода процесса за пределы ПК и при достоверном отрицании наличия такой инвазии. Таким образом, мпМРТ является надежным методом исключения выхода РПЖ за пределы ПК ПЖ.

Таблица 3.1.2.4. Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогнозирование положительного (ППР) и отрицательного (ПОР) результатов экстракапсулярного распространения, представленные в процентах, для изображений на основе данных мпМРТ.

Показатели	Модель	Врач-рентгенолог
Чувствительность	91.7	87.5
Специфичность	98.1	92.6
Прогностичность положительного результата	95.7	84.0
Прогностичность отрицательного результата	96.4	94.3
Точность	96.2	91.0

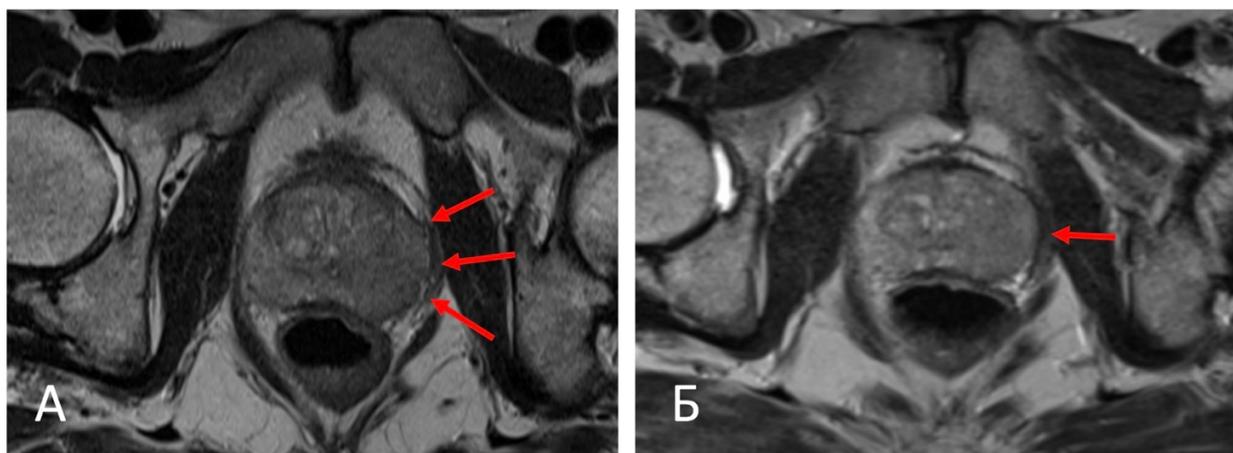
Модель - результаты модели на основе бинарной логистической регрессии;
Врач-рентгенолог - результаты анализа изображений врачом-рентгенологом.

Данные мпМРТ обладают высокой чувствительностью, специфичностью, общей диагностической точностью, а также высокими показателями ПОР и ППР в диагностике экстракапсулярного распространения опухоли за пределы ПК ПЖ (стадия заболевания Т3а). По данным модели на основе бинарной логистической регрессии в принятие решения о наличии или отсутствии экстракапсулярного распространения РПЖ следует учитывать данные ДВИ.

мпМРТ продемонстрировала низкую специфичность в диагностике вторичного поражения ЛУ и оказалась неэффективной в дифференцировке вторичного специфического поражения ЛУ и лимфаденопатий неспецифического происхождения.

Другой значимой проблемой в оценке местной распространенности РПЖ является назначение ГТ, которая широко применяется при лечении больных с РПЖ [117] до проведения мпМРТ. Ее действие основано прежде всего на подавлении секреции тестостерона, выработка которого провоцирует рост опухоли ПЖ. Применение ГТ дополнительно приводит к

уменьшению размеров ПЖ, что благоприятно сказывается на проведении хирургического лечения. Однако, с уменьшением размеров ПЖ, пропорционально уменьшается степень выраженности экстракапсулярного компонента РПЖ, что приводит к снижению точности интерпретации данных и в конечном итоге к недооценке местной распространённости опухоли по данным мпМРТ (рис. 3.1.2.5.). Таким образом, для исключения диагностических ошибок, при оценке местной распространённости РПЖ, предоперационную мпМРТ желательно выполнять у пациентов до назначения ГТ.



До применение гормональной терапии Спустя 3 месяца после применения
гормональной терапии

Рисунок 3.1.2.5. T2ВИ TSE ПЖ пациента С (69 лет) в аксиальной проекции. Изображение А – T2ВИ TSE в аксиальной проекции до начала курса ГТ. В периферической зоне ПЖ слева определяется узловое образование с отчетливым нарушением целостности контура ПК ПЖ и локальным выпячиваем опухолевого узла. Изображение Б - T2ВИ TSE в аксиальной проекции того же пациента спустя 3 месяца от начала курса ГТ. В периферической зоне ПЖ слева сохраняется узловое образование. ПК ПЖ на отдельных участках прослеживается нечетко, однако однозначно высказаться о наличии экстракапсулярного распространения уже затруднительно.

3.1.3. Клинические случаи оценки местной распространённости РПЖ по данным мпМРТ

Клинический случай № 1

Пациент И., 62 года (рис.3.1.3.1.) обратился к урологу по месту жительства по поводу повышения уровня общего ПСА до 9,3 нг/мл. По данным объективного обследования: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и слизистые бледные, сухие. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 76 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, перитониальных симптомов нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При проведении пальцевого ректального исследования – ПЖ увеличена в размерах, туго-эластической консистенции, срединная борозда контурируется, выявлено уплотнение левой доли железы. Пациенту выполнена СТБ ПЖ, по результатам которой выявлена ацинарная аденокарцинома Глисон 8 (4+4). Больной был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на хирургическое лечение. Перед РПЭ больному проведена мпМРТ, по данным которой, в периферической зоне ПЖ слева, выявлено узловое образование с признаками экстракапсулярного распространения. МРТ стадия T3a (табл. 1.8.1). Больному выполнена РПЭ. По данным постоперационного гистологического исследования верифицирована ацинарная аденокарцинома ПЖ, Grade group 4 (сумма баллов по шкале Глисона 8 (4+4)) в сочетании с интрадуктальной карциномой, с поражением левой доли, экстраорганным распространением, перинеуральной инвазией. pT3a pN0(0/12) R0.

Здесь и на других аналогичных изображениях: T2ВИ - T2ВИ TSE; DWI (b=1500) – ДВИ с фактором взвешенности b=1500; ADC – карта ИКД; DCE (curve) - кривая зависимости относительной интенсивности сигнала к сигналу до введения МРКС (в условных единицах) от времени (в секундах) после внутривенного введения МРКС на основе данных T1ВИ 3D TWIST.

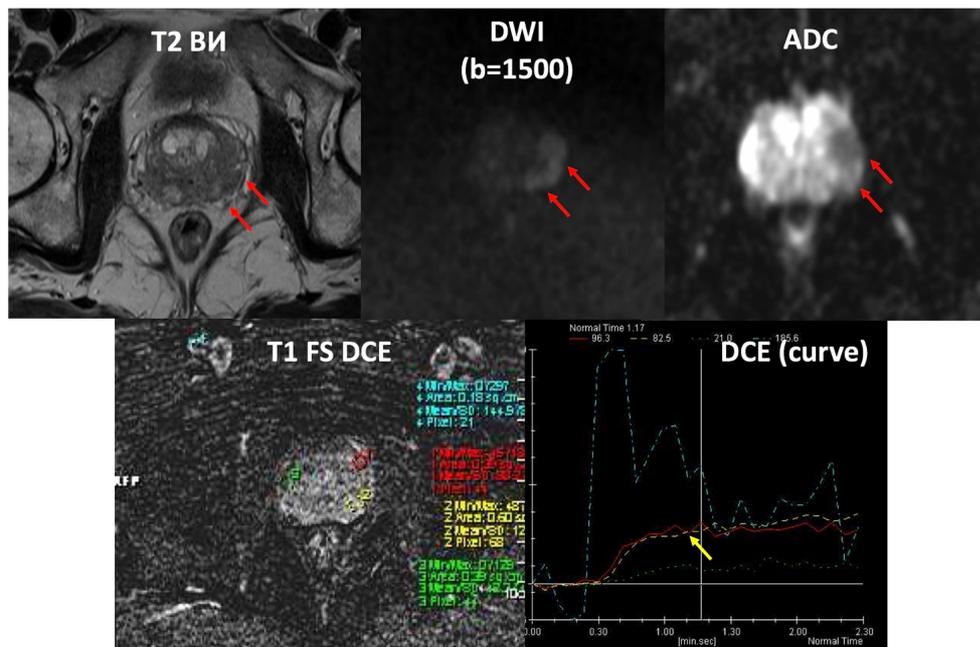


Рисунок 3.1.3.1. Магнитно-резонансные изображения органов малого таза пациента И. (62 года) в аксиальной проекции (уровень ПСА 9,3 нг/мл). В периферической зоне ПЖ слева, на уровне средней трети железы, определяется узловое образование (группа сливных узлов) (указано красными стрелками) с нечёткими, неровными контурами, неоднородной плотной структуры, с ранним и активным накоплением МРКС (указано желтой стрелкой).

Клинический случай № 2

Пациент Б., 62 года (рис.3.1.3.2.). Обратился к урологу в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. с жалобами на затрудненное мочеиспускание (ночная никтурия до 2-3 раз). При обследовании выявлено повышение уровня общего ПСА до 5,9 нг/мл. Для решения вопроса о проведении БПЖ больной был направлен на мпМРТ малого таза. По данным мпМРТ в периферической зоне ПЖ слева выявлено узловое образование без признаков экстракапсулярного распространения и вовлечения устьев семенных пузырьков (PI-RADS 4). МРТ стадия T2a (табл. 3.1.1.). Выполнена СТБ ПД, с прицельным взятием гистологического материала из узлового образования, описанного на мпМРТ. Гистологическое заключение: ацинарная аденокарцинома Глисон 7 (4+3). Больному было показано проведение хирургическое лечение в объеме РПЭ. По данным постоперационного гистологического исследования определялась ацинарная аденокарцинома

ПЖ, *Grade group 3* (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4+3)), с поражением менее половины левой доли ПЖ, без признаков экстраорганного распространения, перинеуральной инвазии и вовлечения семенных пузырьков. *pT2a pN0(0/12) R0*.

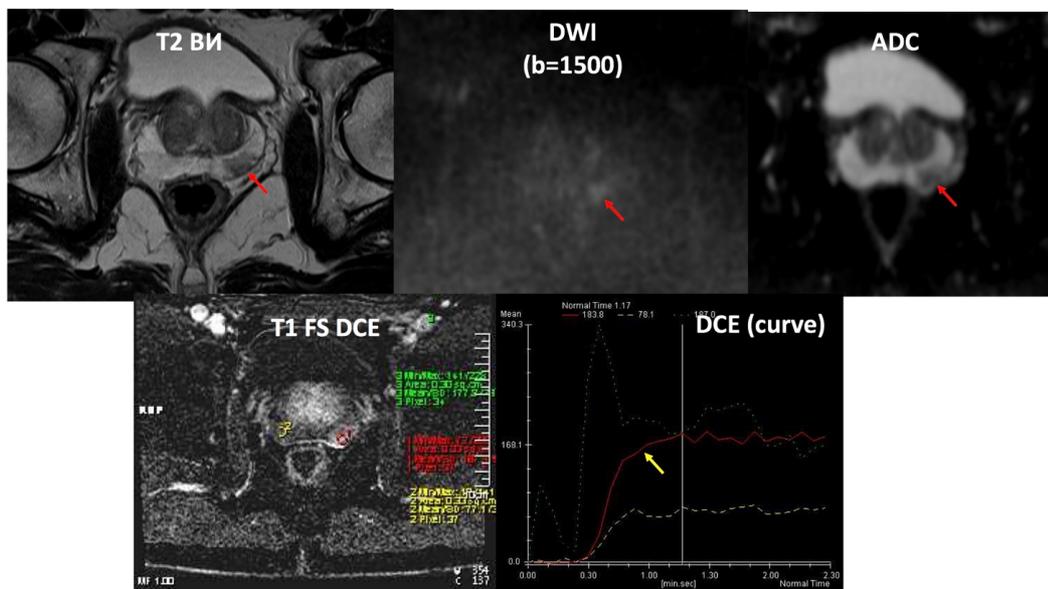


Рисунок 3.1.3.2. Магнитно-резонансные изображения органов малого таза пациента Б. (62 года) в аксиальной проекции (уровень ПСА 5,9 нг/мл). В периферической зоне ПЖ слева, на уровне средней трети железы, определяется узловое образование (указано красной стрелкой) с нечёткими, неровными контурами, размерами менее 1,5 см, неоднородной плотной структуры, с ранним и активным накоплением МРКС (указано желтой стрелкой) - PI-RADS 4. Псевдокапсула ПЖ прослеживается на всем протяжении, признаков экстракапсулярного распространения нет. МРТ стадия соответствует T2a (табл. 1.8.1.).

Клинический случай № 3

Пациент К., 71 год (рис.3.1.3.3.). Ранее не обследовался. Обратился к урологу по месту жительства с жалобами на тянущие боли в области малого таза. При обследовании выявлено повышение уровня общего ПСА до 12,2 нг/мл. Выполнена СТБ ПЖ, по результатам которой определялась ацинарная аденокарцинома ПЖ Глисон 7 (4+3). По данным мпМРТ, в периферической зоне ПЖ слева определяется узловое образование, с признаками экстракапсулярного распространения, без вовлечения устьев семенных пузырьков (PI-RADS 5). МРТ стадия соответствует T3a (табл.

3.1.1). Было принято решение о проведении хирургического лечение в объеме РПЭ с расширенной тазовой лимфодиссекцией. По данным постоперационного гистологического исследования определялась ацинарная аденокарцинома ПЖ, Grade group 3 (сумма баллов по шкале Глисона 7 (4+3)), с поражением более половины левой доли железы, с признаками экстраорганного распространения, перинеуральной инвазии, без признаков вовлечения семенных пузырьков. pT3a pN0(0/12) R0.

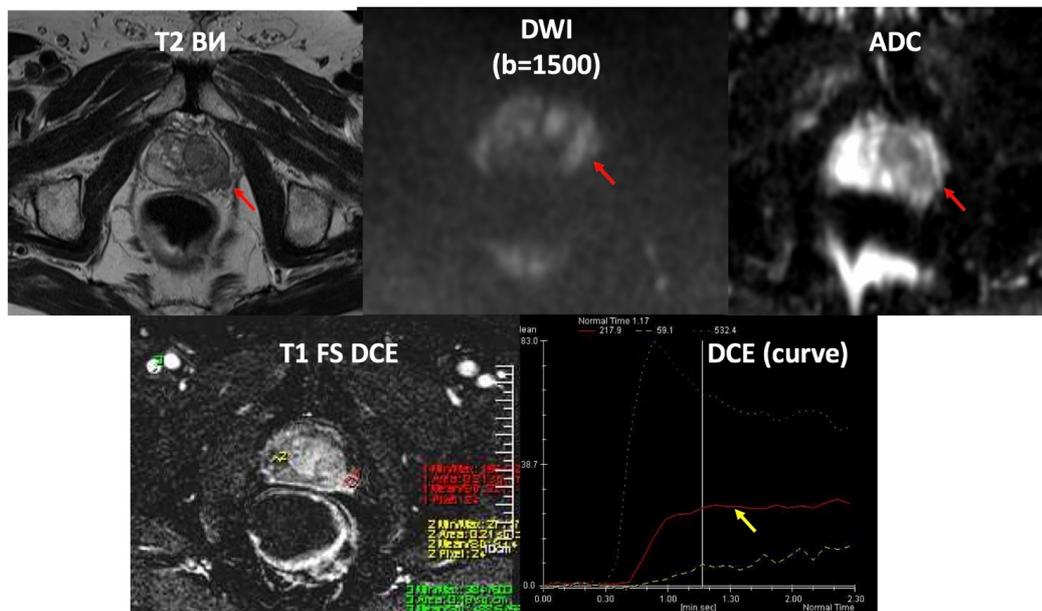


Рисунок 3.1.3.3. Магнитно-резонансные изображения органов малого таза пациента К. (71 год) в аксиальной проекции (уровень ПСА 12,2 нг/мл). В периферической зоне ПЖ слева, на уровне средней трети железы, определяется узловое образование (группа сливных узлов) (указано красной стрелкой) с нечёткими, неровными контурами, размерами более 1,5 см, неоднородной плотной структуры, с ранним и активным накоплением МРКС (указано желтой стрелкой). Вышеописанное образование имеет отчетливое нарушение псевдокапсулы ПЖ с локальным выпячиванием опухолевого узла. МРТ стадия соответствует Т3а (табл. 1.8.1.).

Таким образом, мпМРТ является высокоинформативной методикой оценки степени местной распространенности опухолевого процесса при РПЖ, обладающая высокими показателями чувствительности, специфичности и общей диагностической точности. ДВИ оказались наиболее чувствительными при выявлении выхода РПЖ за пределы ПК ПЖ,

позволяя с высокой степенью вероятности высказываться о наличии такого процесса уже при глубине инвазии в парапростатическую клетчатку в 1 мм и более. Снижения показателя чувствительности методики, вероятно, могут быть связаны с трудностями дифференцировки «врастания» и «прорастания» ПК ПЖ из-за часто нечеткой демаркации ее границ, в том числе и в результате воспалительных изменений (простатита). В то же время мпМРТ практически не дает ложно-отрицательных данных и позволяют надежно исключать наличие экстракапсулярного распространения.

3.2. Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы

3.2.1. Методика проведения МРТ/УЗИ fusion прицельные биопсии

Технология МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволяет совмещать две модальности изображения, в том числе с возможностью его совмещения в режиме реального времени. Данные мпМРТ в формате DICOM импортировали в базу данных аппарата УЗИ, где с помощью сенсора положения, встроенного в датчик специального УЗ-аппарата, происходила процедура сопоставления УЗ-изображений ПЖ пациента и Т2ВИ, полученных ранее при мпМРТ. В результате этого стало возможным одновременное отображение с помощью наложения (или совмещения) УЗ- и МРТ-изображений на мониторе УЗ-сканера.

Процедура выполнения прицельной МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии начиналась с выполнения совмещения изображений УЗИ и МРТ. Первоначально происходило совмещение в аксиальной плоскости, в том числе применением функции наслаивания изображений ПЖ «overlay» (рис.3.2.1.1.).

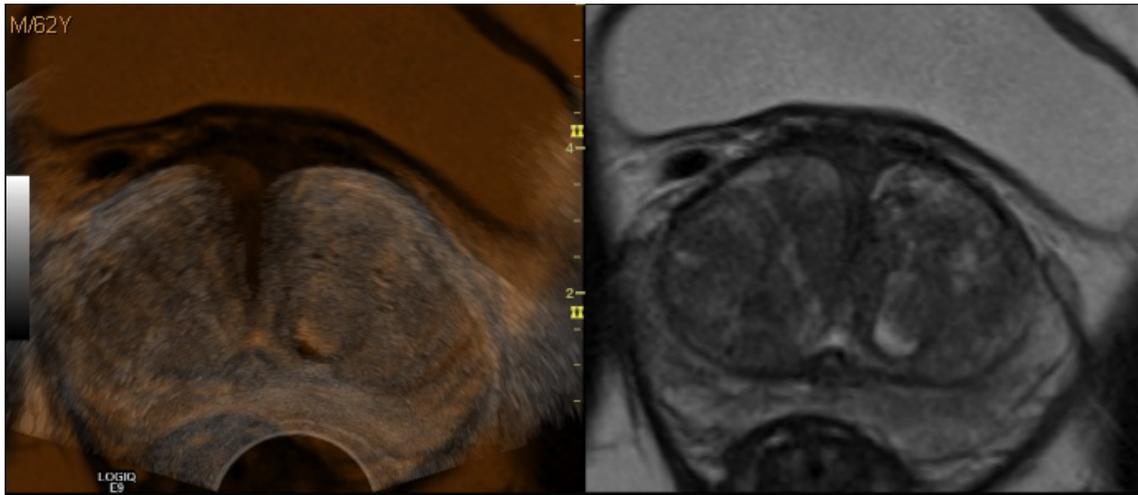


Рисунок 3.2.1.1. Процедура совмещение T2ВИ и изображения УЗИ в режиме «overlay» (наслаивание T2ВИ на изображение УЗИ): изображения слева – УЗИ при поперечном сканировании и T2ВИ МРТ в аксиальной проекции, полученное с применением функции «overlay»; изображения справа – исходное T2ВИ ПЖ в аксиальной плоскости.

Далее проводилась «подстройка» ранее совмещенных изображений в сагиттальной плоскости (рис. 3.2.1.2). В результате удавалась получить полное совмещение двух модальностей (МРТ и УЗИ) (рис. 3.2.1.3.) на одном экране УЗ-аппарата, чувствительных к перемещению датчика УЗ-сканнера. Данный подход позволял более четко локализовать подозрительные очаги относительно нормальных анатомических структур ПЖ, что существенно повышало точность выполнения проводимой ПБ ПЖ (рис. 3.2.1.4.).

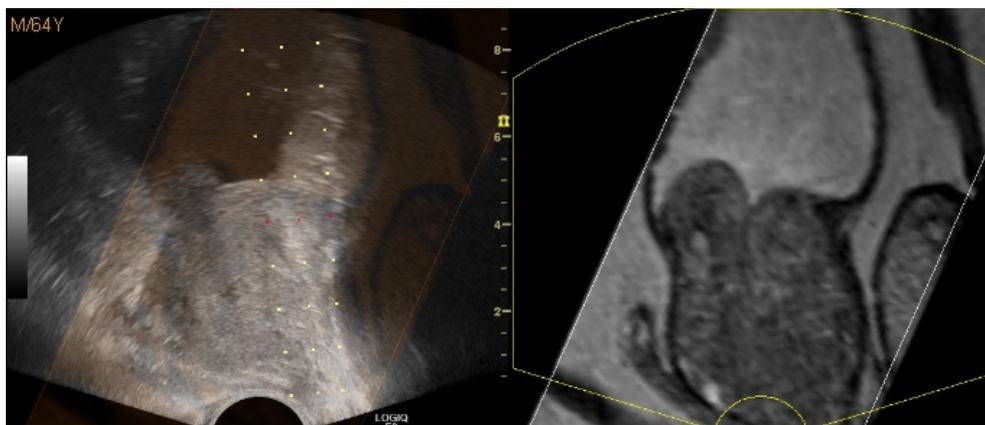


Рисунок 3.2.1.2. Процедура совмещение T2ВИ и изображений УЗИ в сагиттальной плоскости: изображения слева – изображение УЗИ при продольном сканировании с наложением на T2ВИ МРТ в сагиттальной проекции с применением функции «overlay»; справа – мультипланарная реконструкция T2ВИ ПЖ в сагиттальной плоскости.

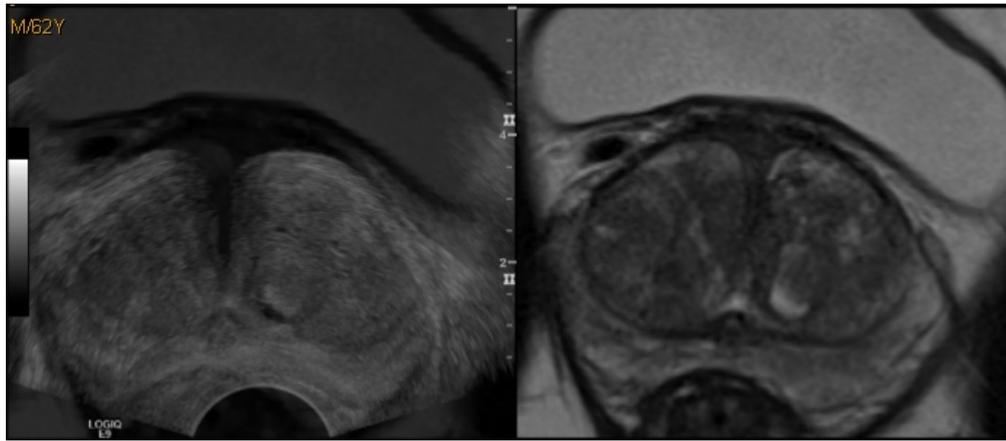


Рисунок 3.2.1.3. Полностью совмещенные Т2ВИ ПЖ в аксиальной проекции и изображения УЗИ слева и исходное Т2ВИ в аксиальной плоскости справа.



Рисунок 3.2.1.4. Выполнение прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии из узлового образования в переходной зоне ПЖ (указано стрелкой): изображения слева - УЗИ ПЖ при поперечном сканировании; изображение справа - Т2ВИ ПЖ в аксиальной плоскости.

Из каждого такого узла выполнялись по 3 пункции. Гистологические препараты помечались как «прицельные».

При использовании МРТ/УЗИ fusion-биопсии были поставлены следующие задачи:

- 1) Добиться при слиянии двух изображений максимального сопоставления анатомических структур и контуров ПЖ.
- 2) Улучшить картографию точек взятия БПЖ.
- 3) Контролировать ход биопсийной иглы и процедуру прицельного взятия материала из подозрительного на РПЖ узла, выявленного при мпМРТ.

На следующем этапе проводили СТБ ПЖ из 12 точек. Результаты патоморфологического исследования определяли наличие или отсутствие

РПЖ, а также использовались для расчета чувствительности, специфичности и точности мпМРТ.

3.2.2. Результаты применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы

В 30,3% случаев была диагностирована железистая или смешанная ДГПЖ в активной фазе, иногда в сочетании с лимфоидной инфильтрацией. В 69,7% случаев был диагностирован РПЖ. В целом, данные мпМРТ с градациями по системе отчетности PI-RADS v.2 показали статистически достоверную корреляцию с результатами ПБ ПЖ ($p < 0.02$, коэффициент корреляции 0,7) (таб. 3.2.2.1).

Результаты ПБ статистически достоверно (коэффициент корреляции Спирмена – 0,8, $p < 0.0001$) не уступает СТБ ПЖ по степени выявления узлов с наибольшим потенциалом злокачественности, при этом по результатам регрессионного анализа точность выявления РВР при ПБ ПЖ оказалось выше в сравнении со СТБ ($p < 0.0001$).

Таблица 3.2.2.1. Распределение количества пациентов (в % от общего числа пациентов с РПЖ) по данным мпМРТ при оценке по системе PI-RADS v.2 в соответствии с результатами гистологического исследования по шкале Глисона, полученных после выполнения прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии ПЖ.

Градации PI-RADS v.2 по данным мпМРТ	Суммарный бал по шкале Глисона			
	6	7	8	9
2	0%	0%	0%	0%
3	82%	38%	0%	0%
4	18%	42%	23%	54%
5	0%	20%	77%	46%
Итого, %	100	100	100	100

Сравнительные результаты гистологического материала, полученного при выполнении ПБ и СТБ ПЖ показаны в таб. 3.2.2.2. и более наглядно представлены на рисунке 3.2.2.1.

Таблица 3.2.2.2. Распределение количества пациентов (в% от общего числа пациентов с РПЖ) с различными по типу риска РПЖ в соответствии с результатами гистологического исследования при ПБ и СТБ ПЖ.

Типы выявленного рака ПЖ	ПБ ПЖ	СТБ ПЖ
Рак ПЖ высокого риска (Gleason \geq 8)	53,2%	27,8%
Рак ПЖ среднего риска (Gleason=7)	33,5%	38,9%
Клинически незначимый рак ПЖ (Gleason=6)	13,3%	27,8%

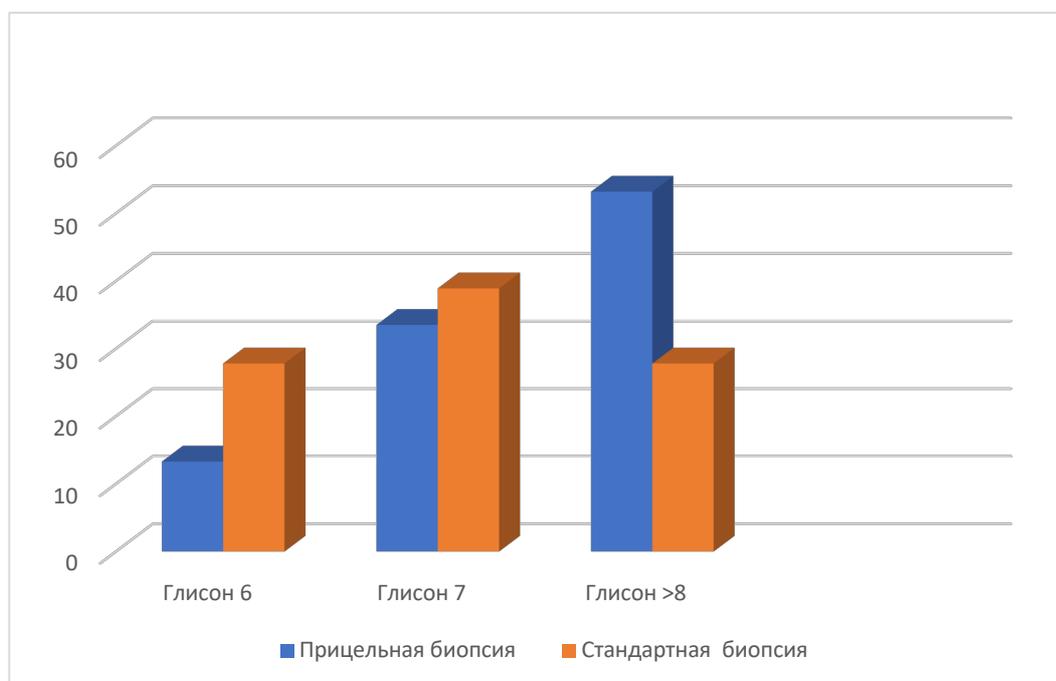


Рисунок 3.2.2.1. Гистограмма распределения количества пациентов (в% от общего числа пациентов с РПЖ) с различной степенью злокачественности РПЖ в соответствии с результатами гистологического исследования при ПБ и СТБ ПЖ.

Полученные данные, у 7 пациентов с КЗР ПЖ, были дополнительно подтверждены результатами постоперационного патоморфологического исследования (достоверных статистических отличий с результатами БПЖ не выявлено, $p > 0,05$).

Таким образом, прицельная МРТ/УЗИ фьюжен-биопсия показала меньшую чувствительность в выявлении КНР ПЖ в сравнении со СТБ ПЖ. Однако очень важно, что использование методики МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии позволяет использовать меньшее количество вколов для получения гистологического материала с наибольшим потенциалом злокачественности, то есть прицельная МРТ/УЗИ фьюжн-биопсия более эффективна в диагностике КЗР ПЖ, что делает ее решающим этапом при выборе стратегии и тактики ведения пациентов с РПЖ.

3.2.3. Клинические примеры применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы

Клинический случай № 1

Пациент А., 1969 г.р., уровень общего ПСА 6,4. Обратился с жалобами на затрудненное мочеиспускание, периодические боли в области промежности. При осмотре: живот мягкий, безболезненный во всех отделах, температура тела нормальная, наружные половые органы не изменены. По данным ПРИ железа эластичной консистенции, узловых образований не определяется. По данным ТРУЗИ – проявления ДГПЖ, небольшое количество остаточной мочи, достоверных данных за наличие узловых образований, подозрительных на неопластический процесс не получено. Индекс здоровья простаты (PHI)=25%.

Пациенту была проведена мМРТ, которая выявила узловое образование в периферической зоне предстательной железы на уровне средней трети ПЖ справа, размером до 8 мм без признаков активного раннего накопления МРКС (PI-RADS 3) (рис. 3.2.3.1.)

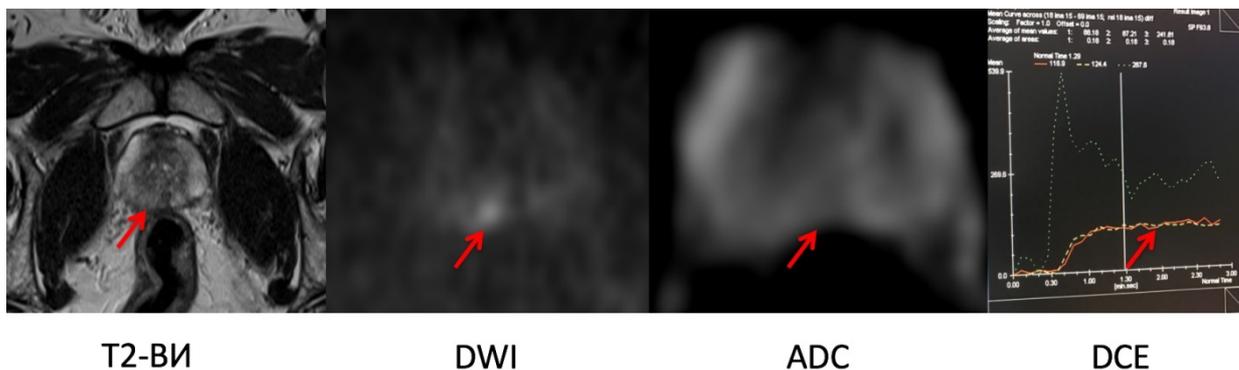


Рисунок 3.2.3.1. Представлены МРТ-изображения ПЖ пациента А. в аксиальной плоскости. В периферической зоне ПЖ справа, на уровне средней трети (на 6-7 часах в условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой), с нечеткими, неровными контурами, размерами до 8 мм, без признаков раннего и активного накопления МРКС (PI-RADS 3).

Пациент Б, 1965 г.р., уровень ПСА 7,18 нг/мл, ПРИ и ТРУЗИ – без достоверных признаков РПЖ. Индекс здоровья простаты (PHI) составил 44%. Пациенту была произведена мпМРТ ПЖ, которая выявила в периферической зоне ПЖ, на уровне средней трети слева, очаговое образование, плотной солидной структуры, размером до 10 мм, с ранним и активным накоплением МРКС (PI-RADS 4). (рис. 3.2.3.2.).

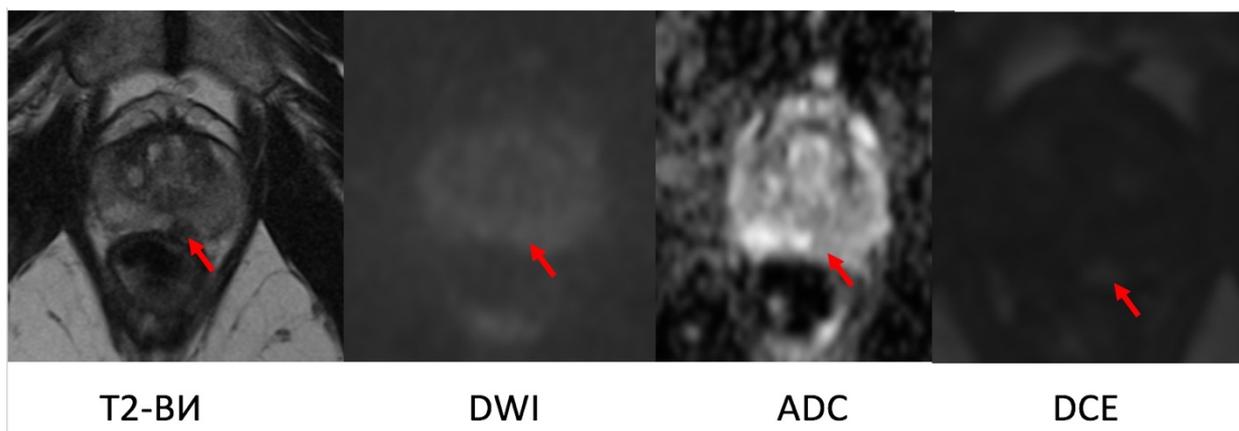


Рисунок 3.2.3.2. Представлены МРТ-изображения ПЖ пациента Б. в аксиальной плоскости. В периферической зоне ПЖ слева, на уровне средней трети (на 5-6 часах в условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой), с нечеткими, неровными контурами, размерами до 10 мм, с ранним и активным накоплением МРКС, без признаков экстрапростатического распространения (PI-RADS 4).

В ходе проведения СТБ ПЖ у обоих пациентов был получен информативный гистологический материал с индексом по шкале Глисона 3+3. Таким образом, на основании вышеописанных данных, согласно классификации TNM, пациентам была выставлена одна и та же стадия заболевания T2a. При выполнении ПБ ПЖ из описанных очагов на мпМРТ с использованием fusion-технологии у 1-го пациента был получен гистологический материал, содержащий ацинарную аденокарциному с суммой баллов по шкале Глисона 6 (3+3) Grade 1, с содержанием в столбике опухолей ткани не более 20%. У 2-го пациента была выявлена ацинарная аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона 9 (5+4) Grade 4. Таким образом, 1-му пациенту может быть показано активное наблюдение, 2-му пациенту - РПЭ с расширенной тазовой лимфаденэктомией.

Клинический случай № 2

Пациент Р, 1959 г.р., уровень ПСА 3,68 нг/мл, ПРИ и ТРУЗИ – уплотнение в левых отделах железы. Пациенту была произведена мпМРТ ПЖ, которая выявила в периферической зоне ПЖ слева, очаговое образование, плотной солидной структуры, размерами более 15 мм с МР-признаками, соответствующими неопластическому процессу (PI-RADS 5) (рис. 3.2.3.3.).

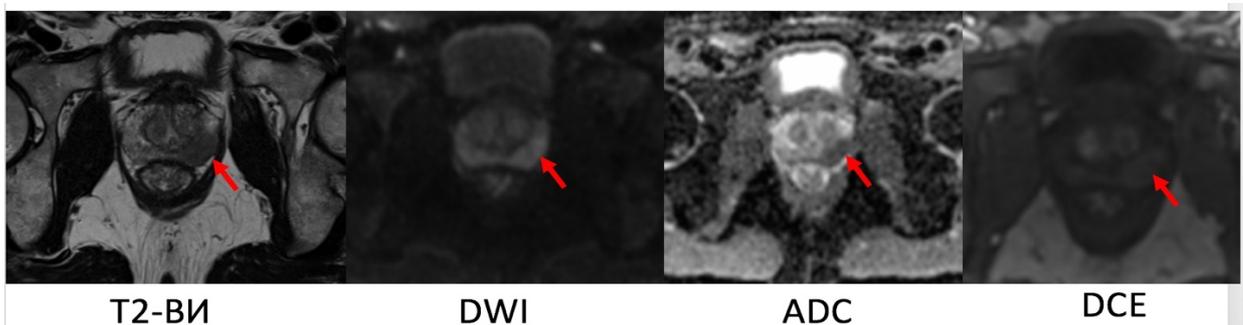


Рисунок 3.2.3.3. Представлены МРТ-изображения ПЖ пациента Р. в аксиальной плоскости. В периферической зоне ПЖ слева (на протяжении от 3-5 часов условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой), с нечеткими, неровными контурами, размерами более 15 мм, с признаками раннего и активного накопления МРКС.

При проведении СТБ был получен гистологический материал с индексом по шкале Глисона 3+4. При выполнении МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии из описанного очага на мпМРТ индекс по шкале Глисона составил 4+4.

Клинический случай № 3

Пациент Г, 1974 г.р., уровень ПСА 14,5 нг/мл. Пациент предъявляет жалобы на затрудненное и частое мочеиспускание, особенно выраженное в ночное время. По данным ТРУЗИ – без патологии. Пациенту была произведена мпМРТ ПЖ, которая выявила в периферической зоне ПЖ слева, очаговое образование, плотной солидной структуры, менее 15 мм с МРТ-признаками, соответствующими неопластическому процессу (PI-RADS 4).

(рис. 3.2.3.4.)

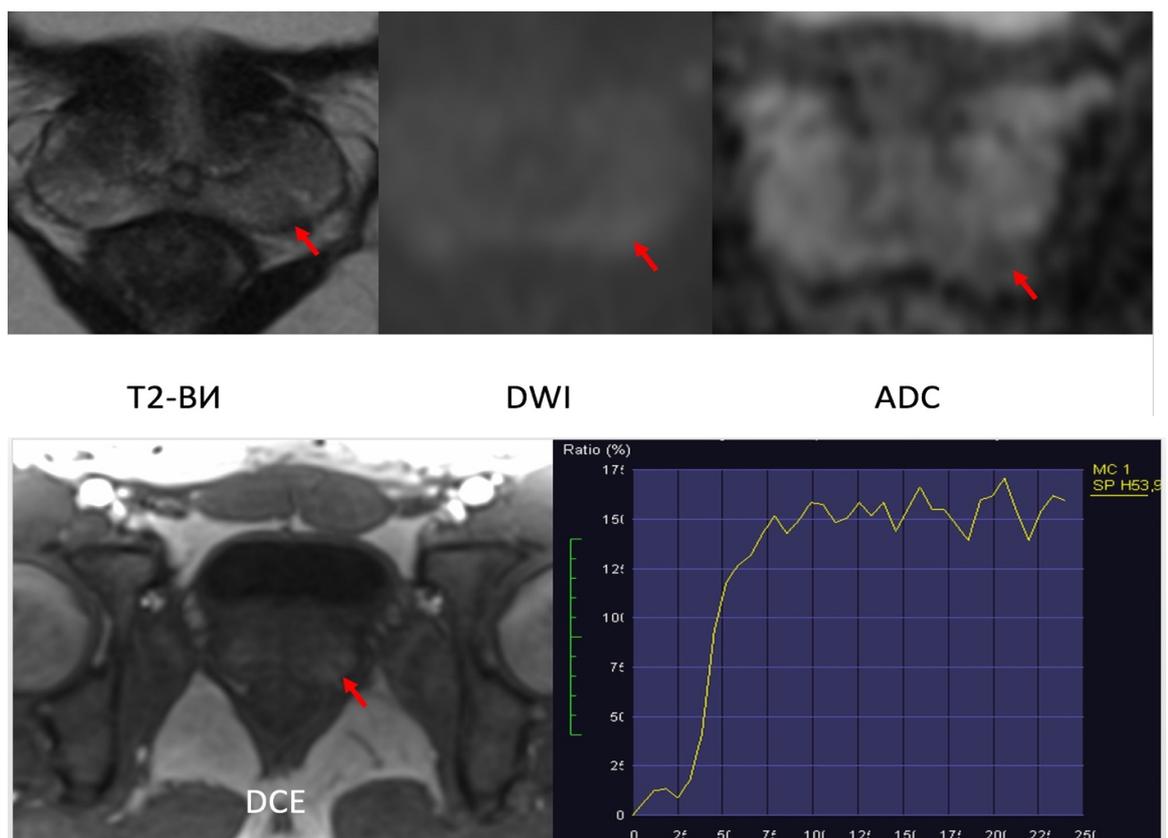


Рисунок 3.2.3.4. Представлены МРТ-изображения ПЖ пациента Г. в аксиальной плоскости. В периферической зоне ПЖ слева (на 5 часах в условного циферблата в аксиальной проекции) определяется плотное узловое образование (указано стрелкой), с нечеткими, неровными контурами, размерами менее 15 мм, с ранним и активным накоплением МРКС, без признаков экстрапростатического распространения (PI-RADS 4).

При проведении СТБ ПЖ был получен информативный гистологический материал без признаков опухолевого роста. При выполнении МРТ/УЗИ fusion-биопсии из описанного очага на мМРТ индекс по шкале Глисона составил 3+4.

Клинический случай № 4

Пациент Д, 1959 г.р., уровень ПСА 6,5 нг/мл, ПРИ и ТРУЗИ – без достоверных признаков РПЖ. Пациенту была произведена мМРТ ПЖ, которая выявила в периферической зоне ПЖ слева, очаговое образование, размерами до 7x5 мм с МРТ-признаками, соответствующими неопластическому процессу (PI-RADS 4). При проведении СТБ был получен гистологический материал с индексом по шкале Глисона 7a (3+4). При выполнении прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии (из описанного очага) был выявлен РПЖ с индексом по шкале Глисона составил 4+5. Пациенту была проведена робот-ассистированная простатэктомия. Послеоперационное гистологическое исследование выявило РПЖ, различной степени дифференцировки, в том числе с градацией по Глисону 4+5 (Grade 5), занимающее менее 5% всей железы. Таким образом, применение технологии МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволило выявить КЗР даже при наличии единичного мелкого фокуса, что позволило верно стратифицировать риски и корректно определить тактику лечения для данного конкретного больного.

Таким образом, данные мМРТ показали статистически достоверную корреляцию с результатами ПБ ПЖ. Применение прицельной МРТ/УЗИ фьюжен-биопсии позволяет выявлять большое количество КЗР по сравнению со СТБ ПЖ. Вероятнее всего, дальнейший вектор развития выполнения БПЖ будет сведен к концепции «прицельной или зрячей» БПЖ (фактически - к индивидуализации диагностического процесса), что может существенно повысить обнаружение КЗР ПЖ, правильно выставить клиническую стадию заболевания, верно стратифицировать риски.

3.3. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в персонализации «спасительной» лучевой терапии у пациентов с рецидивом рака предстательной железы

В рамках нашей работы было обследовано 89 больных с МР РПЖ после проведенной РПЭ, предварительное обследование которых указывало на отсутствие отдаленных метастазов.

КР РПЖ был выявлен у 78 больных (87,6%) из 89 пациентов. После проведения курса СЛТ, в последующих контрольных определениях уровня маркера ПСА у всех больных наблюдалось прогрессивное его падение. У 27 человек (30,3%) показатель ПСА после СЛТ приближался к нулю. В 2 случаях, когда по данным мпМРТ субстрата КР выявлено не было, по клиническим показаниям был проведен курс СЛТ. Контрольные пробы ПСА после окончания курса СЛТ показали рост маркера (в 2 и в 1,5 раза соответственно), что указывает на возможное наличие вторичного процесса вне области таза. В 11 случаях в ложе удаленной ПЖ субстрата КР РПЖ также выявлено не было. Однако у этих пациентов после проведенного курса СЛТ в СОД 66 Гр наблюдалось снижение показателя ПСА в 2 и более раз, и, скорее всего, было связано с регрессией локорегионарных рецидивов с крайне маленькими размерами рецидивной опухоли – недоступных для визуализации при мпМРТ.

Чувствительность мпМРТ в выявлении КР РПЖ составляла 92%, специфичность - 81%, точность - 88%, что оценивали путем сравнения с данными по измерению уровня ПСА до и после проведения СЛТ (проградиентное падение маркера). Применение методики гипофракционирования дозы радиации на область КР РПЖ, выявленного при мпМРТ, показало более прогрессивное падение ПСА, в сравнении со стандартной схемой СЛТ (критерий МакНемарра, $p < 0,03$).

3.3.1. Результаты анализа типовых кривых изменения сигнала при динамической МРТ с введением различных МР-контрастных средств

По данным модели множественной линейной регрессии площадь субстрата КР РПЖ статистически достоверно коррелирует с уровнем маркера ПСА ($R=0,74$; $p<0,0008$) вне зависимости от типа введенного МРКС. Статистически достоверной разницы между ходом и параметрами кривых зависимости изменения сигнала при ДМРТКУ после в/в введения линейных МРКС (полумолярных) гадодиамида и гадоверсидамида выявлено не было ($p>0,07$), что позволило объединить данные этих пациентов в единую группу в 18 человек.

Выявлена статистически достоверная зависимость (по критерию Манна-Уитни; $p<0,018$) изменения сигнала при ДМРТКУ после в/в введения МРКС от площади субстрата КР РПЖ и исходной концентрации вводимого МРКС, между одномолярным гадобутролом и полумолярными гадодиамидом и гадоверсетамидом (рис. 3.3.1.1.):

- При площади субстрата КР РПЖ менее 8 мм, интенсивность сигнала при ДМРТКУ после в/в введения гадобутрола была статистически достоверно выше, в сравнении с аналогичным параметром у группы пациентов после в/в введения гадодиамида и гадоверсидамида (критерий Манна-Уитни $p<0,02$, рис. 3.3.1.2.).
- При площади субстрата КР РПЖ более 8 мм, статистически достоверных отличий в интенсивности накопления всех использованных МРКС найдено не было (критерий Манна-Уитни $p=0,19$, рис. 3.3.1.3.).

Таким образом, применение МРКС с исходной концентрацией 1,0 ммоль (гадобутрола) показало достоверно большую эффективность в изменении сигнала при ДМРТКУ, а значит и в выявлении местного рецидива РПЖ, в сравнении с МРКС с исходной концентрацией 0,5 ммоль (гадодиамида и гадоверсидамида) при размере субстрата КР РПЖ менее 8 мм (рис. 3.3.1.1.).

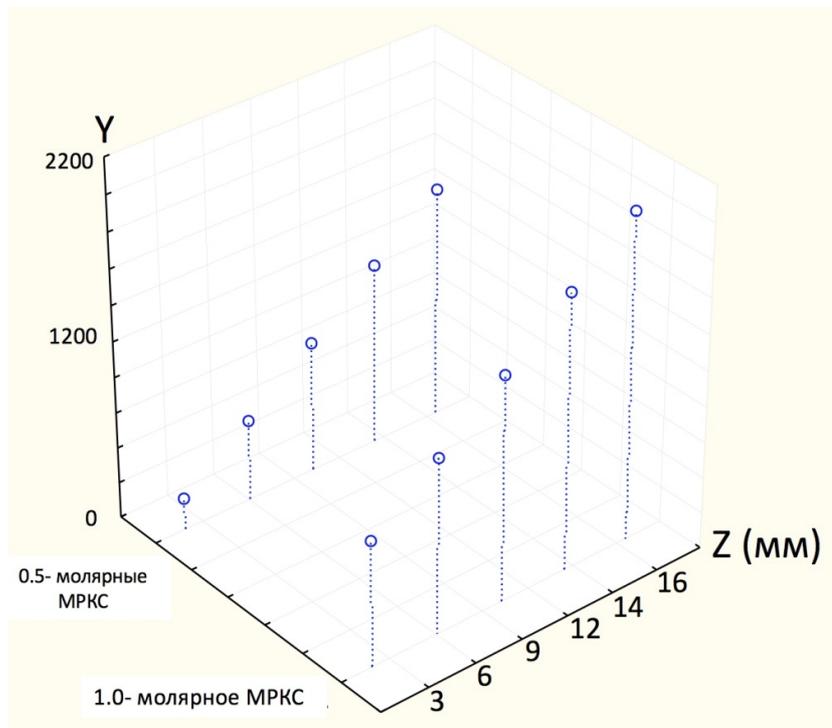


Рисунок 3.3.1.1. Зависимость размера субстрата клинического рецидива от амплитуды изменения сигнала (в %) при динамической ДМРТКУ для объединенной группы с в/в введением гадодиамида и гадоверсетамида (0,5 молярные МРКС) и группы с в/в введением гадобутрола (1.0 молярное МРКС): по оси Y - интенсивность сигнала после введения МРКС; по оси Z – объем в мм² субстрата КР РПЖ.

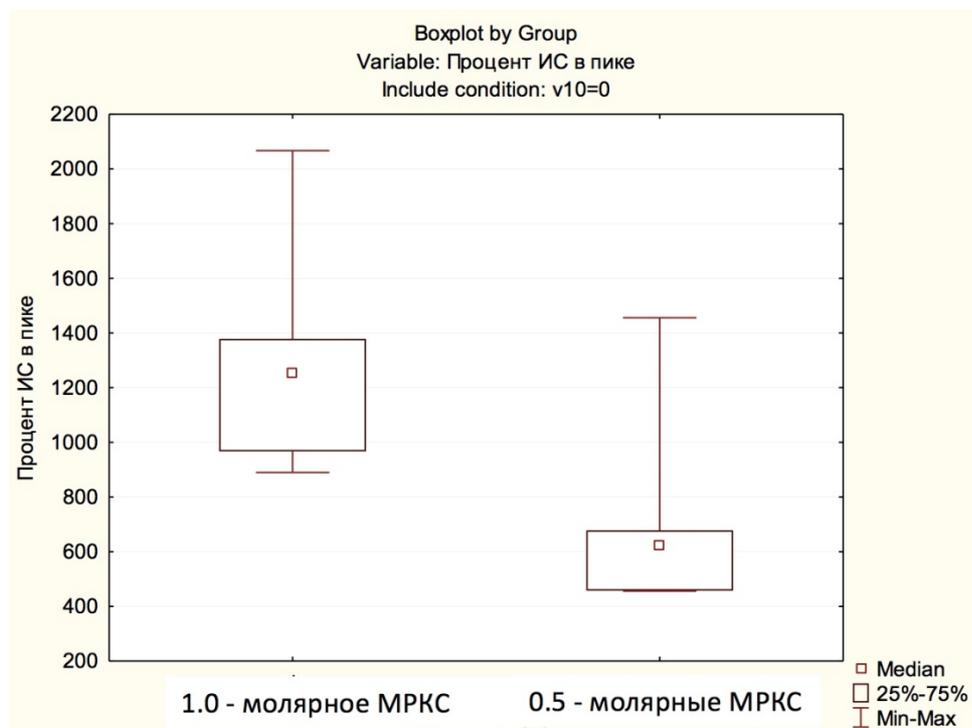


Рисунок 3.3.1.2. Изменение интенсивности сигнала (ИС) в процентах при ДМРТКУ после в/в введения гадобутрола (1.0 молярное МРКС) и объединённой группе после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (0.5 молярные МРКС) при площади КР РПЖ менее 8 мм².

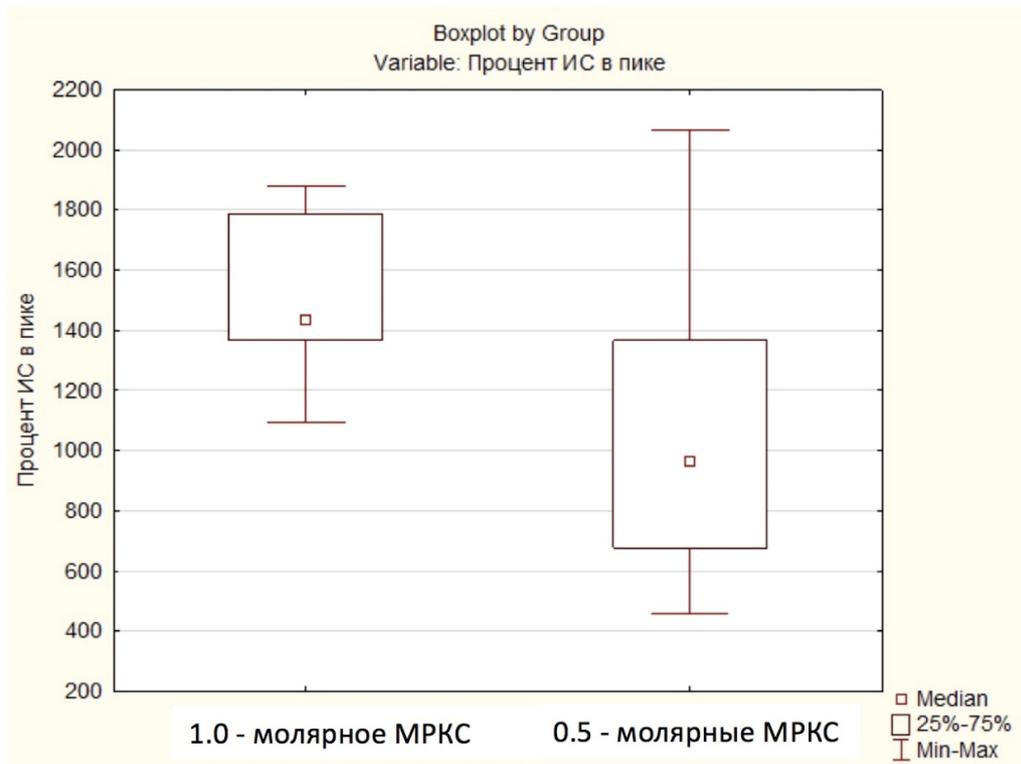


Рисунок 3.3.1.3. Изменение интенсивности сигнала (ИС) в процентах при ДМРТКУ после в/в введения гадобутрола (1.0 молярное МРКС) и объединённой группе после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (0.5 молярные МРКС) при площади КР РПЖ более 8 мм².

3.3.2. Клинические случаи

Клинический случай № 1

Больной М. 1949 г.р. С марта 2013 года отмечал повышение уровня ПСА до 9,2 нг/мл. По результатам комплексного обследования у больного была выявлена местно-распространённая форма РПЖ (сТ3асNxM0), с суммарным баллом по шкале Глисона 7 (4+3). В мае 2013 года обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где было выполнено оперативное лечение в объеме радикальной простатэктомии. В послеоперационном периоде – без осложнений, мочу удерживал, признаков эректильной дисфункции отмечено не было. С ноября 2013 года отмечает медленный рост уровня маркера ПСА с 0,003 нг/мл до 0,9 нг/мл (от 27.12.2014). По данным УЗ-исследования малого таза отмечаются фиброзно-рубцовые изменения в области зоны везикуло-уретрального анастомоза, достоверных данных за наличие дополнительных образований,

подозрительных на специфический неопластический процесс выявлено не было. По данным мпМРТ (рис. 5.2.1.): в задней стенке мочевого пузыря было выявлено узловое образование, плотной солидной структуры, с нечеткими, неровными контурами, с быстрым и активным накоплением МР-контрастного препарата в сравнении с неизменными отделами (признаки специфического неопластического процесса) (зона КР РПЖ). На основании – прогрессивного увеличения уровня ПСА, наличия рецидивной опухоли и отсутствии признаков отдаленного метастазирования был поставлен диагноз КР РПЖ и с 21.01.13 по 25.02.13 проведён курс СЛТ. При контрольной мпМРТ (спустя 6 месяцев после окончания курса СЛТ), ранее выявленное образование существенно уменьшилось в размерах и было представлено преимущественно фиброзно-рубцовой тканью. Общий ПСА в последующих контрольных изменениях не превышал 0,003 нг/мл.

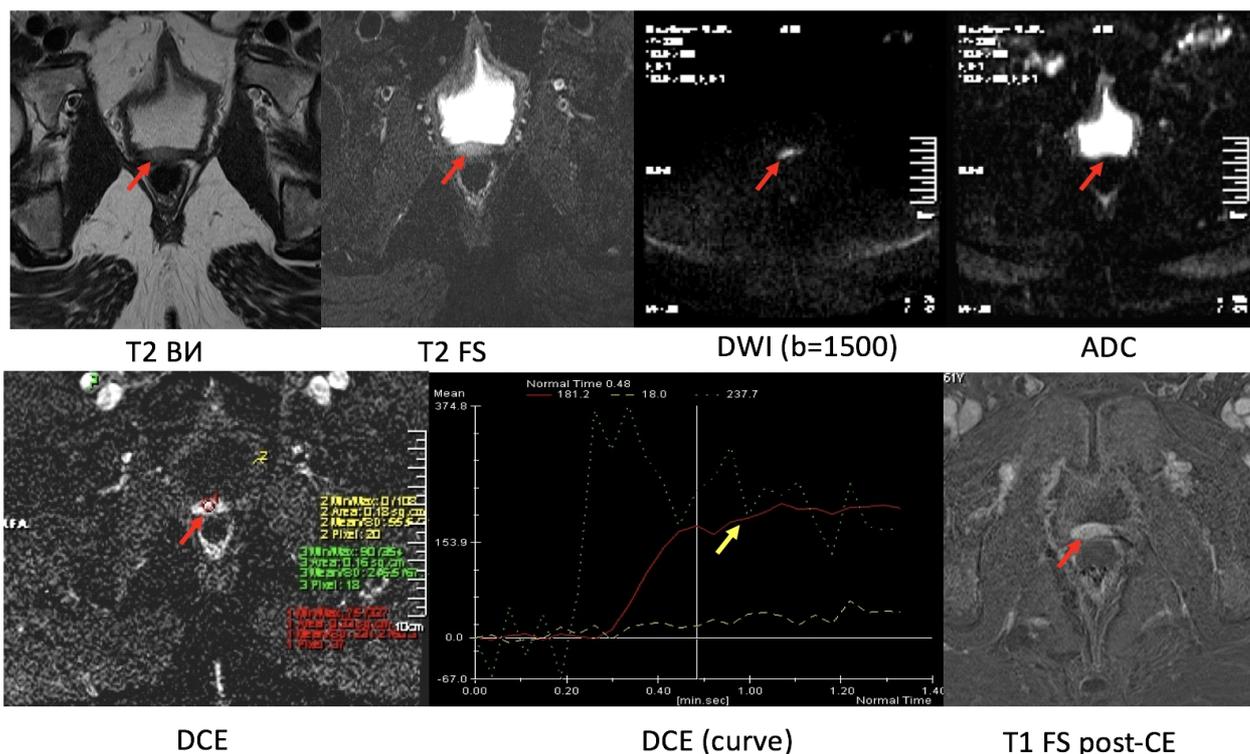


Рисунок 3.3.2.1. МРТ-изображения органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,9 нг/мл) в задней стенке мочевого пузыря определяется дополнительное образование (указано красной стрелкой) с нечёткими, неровными контурами, плотной структуры с признаками раннего и активного накопления МРКС гадолиаида (указано желтой стрелкой).

Здесь и на других аналогичных изображениях: T2ВИ - T2ВИ; T2FS – T2ВИ с частотно-селективным подавлением сигнала от жировой ткани; DWI (b=1500) – ДВИ с фактором b=1500; ADC – ИКД; DCE - ДМРТКУ; DCE (curve) - графическое изображения интенсивности накопления МРКС в зависимости от времени (в секундах); T1 post-CE - постконтрастные T1ВИ с применением частотно-селективного подавления сигнала жировой ткани.

Клинический случай № 2

Больной И. 1945 г.р. С марта 2012 года отмечал повышение уровня ПСА до 8,1 нг/мл. По результатам комплексного обследования у больного был диагностирован РПЖ (сT2ссNxM0), с суммарным баллом по шкале Глисона 6 (3+3). В 2014 году выполнена РПЭ. Постоперационный период протекал без осложнений. Показатель маркера в постоперационном периоде находился в пределах нормальных значений. Данные постоперационного патоморфологического исследования: Глисон 6, R1, L0, V0, pT2, pN0. С января 2016 года отметил постепенное повышение уровня маркера ПСА до 0,6 нг/мл. По данным УЗ-исследования определялись фиброзно-рубцовые изменения в области зоны анастомоза, достоверных данных на наличие дополнительного образования специфического неопластического происхождения получено не было.

Для исключения местного рецидива больной был направлен на проведение мМРТ. По данным мМРТ (рис. 3.3.2.2.) в области культы удаленного семенного пузырька слева, выявлено узловое образование, с нечеткими неровными контурами, неоднородной солидной структуры, с признаками, соответствующими зоне КР РПЖ. Учитывая отсутствие признаков отдаленного метастазирования, с 26.03.17 г. по 30.04.17 г. проведён курс СЛТ. При контрольной мМРТ (спустя 6 месяцев после окончания курса СЛТ), ранее выявленное дополнительное образование существенно уменьшилось в размерах, было представлено преимущественно фиброзно-рубцовой тканью. Данных за наличие прогрессирования основного заболевания получено не было. Показатель общего ПСА в последующих контрольных изменениях уровня маркера не превышал 0,005 нг/мл.

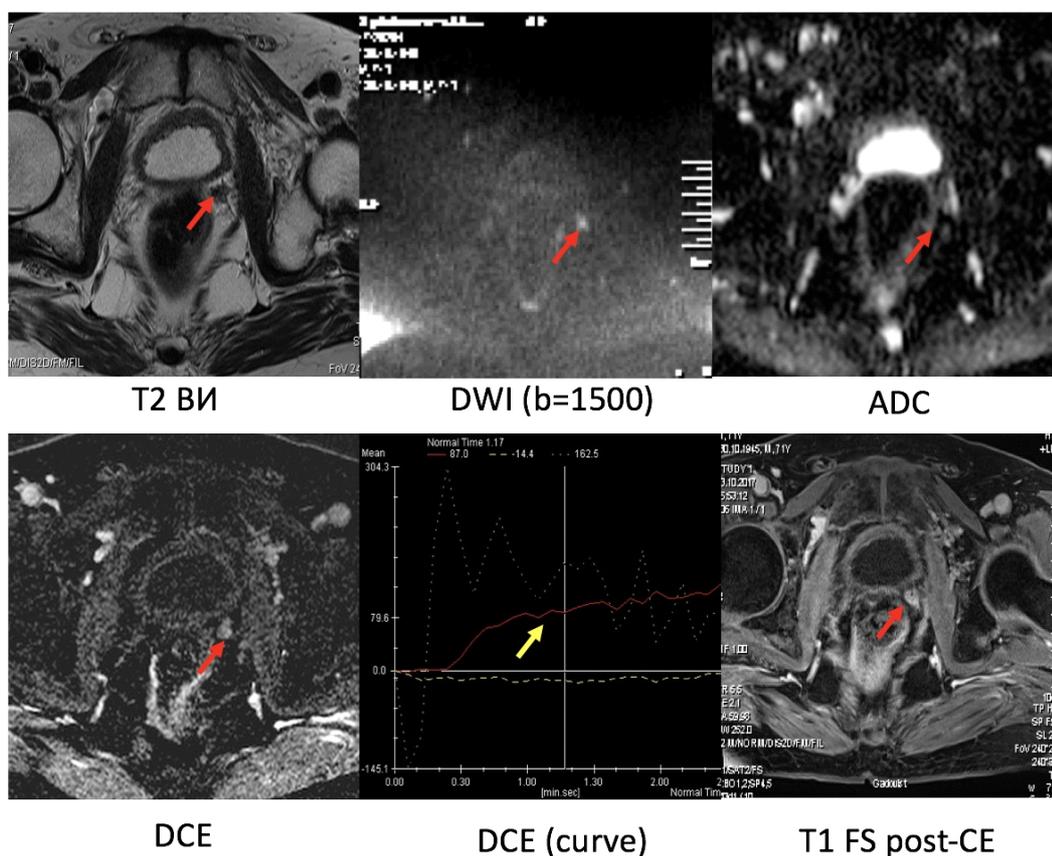


Рисунок 3.3.2.2. МРТ-изображения органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,6 нг/мл): в области удаленного семенного пузырька слева определяется дополнительное образование (указано красной стрелкой) с нечёткими, неровными контурами, неоднородной плотной структуры, с признаками раннего и активного накопления МРКС гадоверсетамида (указано желтой стрелкой).

Клинический случай № 3

Больной Д. 1955 г.р. С июля 2013 года отмечал повышение уровня ПСА до 13 нг/мл. По результатам комплексного обследования у больного был выявлен РПЖ (cT2cNxM0), с суммарным баллом по шкале Глисона 7 (3+4). В ноябре 2013 года обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где после комплексного обследования была выполнена радикальная простатэктомия. В послеоперационном периоде – без осложнений. Спустя 2,5 года - повышение уровня маркера ПСА до 0,234 нг/мл. Для исключения местного рецидива в ложе удалённой предстательной железы, больной был направлен на проведение МРТ. Согласно данным мпМРТ (рис. 3.3.2.3.): в ложе удаленной ПЖ слева от уретры выявлено образование соответствующее зоне КР РПЖ. Больному был проведён курс СЛТ. При

контрольной мпМРТ, ранее выявленное дополнительное образование отчетливо не дифференцируется, признаков быстрого и активного накопления МРКС в данной зоне не отмечалось. Показатель общего ПСА в последующих контрольных изменениях не превышал 0,08 нг/мл.

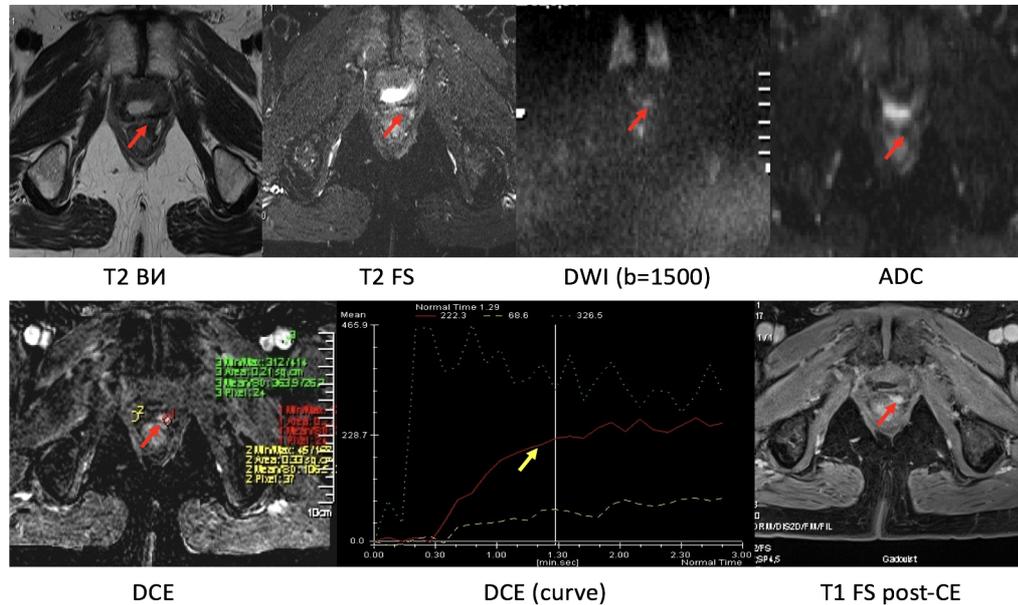


Рисунок 3.3.2.3. МРТ-изображения органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,234 нг/мл): в ложе удаленной ПЖ слева (области везикуло-уретрального анастомоза на 5 часах условного циферблата в аксиальной проекции) определяется дополнительное узловое образование (указано красной стрелкой) с нечёткими, неровными контурами, неоднородной плотной структуры, размерами до 7x5 мм с признаками раннего и активного накопления МРКС гадобутола (указано желтой стрелкой).

Клинический случай № 4

Больной Д. 1953 г.р. Обратился в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу повышение уровня маркера ПСА до 0,156 нг/мл (от 05.2017 года). В 2015 году было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме РПЭ по поводу РПЖ. В послеоперационном периоде – без осложнений, мочу удерживал. Согласно предоставленным данным постоперационного патоморфологического исследования: Глисон 6 (3+3), pT2, pN0, Pn0, L0, V0, R0. Больной был направлен на проведение мпМРТ для исключения КР., по данным которой (рис. 3.3.2.4.) в ложе удаленной ПЖ слева от уретры выявлено дополнительное образование, с нечеткими, неровными контурами, неоднородной плотной солидной структуры,

сверхмалых размеров (3x3 мм). Больному был проведён курс СЛТ. По данным контрольной мпМРТ (спустя 6 месяцев после окончания курса СЛТ) ранее выявленное дополнительное образование в ложе удаленной ПЖ отчетливо не дифференцировалось, данных за наличие прогрессирования основного заболевания получено не было. Показатель общего ПСА в последующих контрольных изменениях не превышал 0,001 нг/мл. Показатель контроля болезни без прогрессирования у данного больного составляет 3 года. Таким образом, применение мпМРТ в данном клиническом случае позволило выявить субстрат КР РПЖ при минимальных значениях ПСА, не достигнувшему референсного показателя в 0,2 нг/мл, что дало возможность раннего начала СЛТ с положительными отдаленными результатами проведенного лечения.

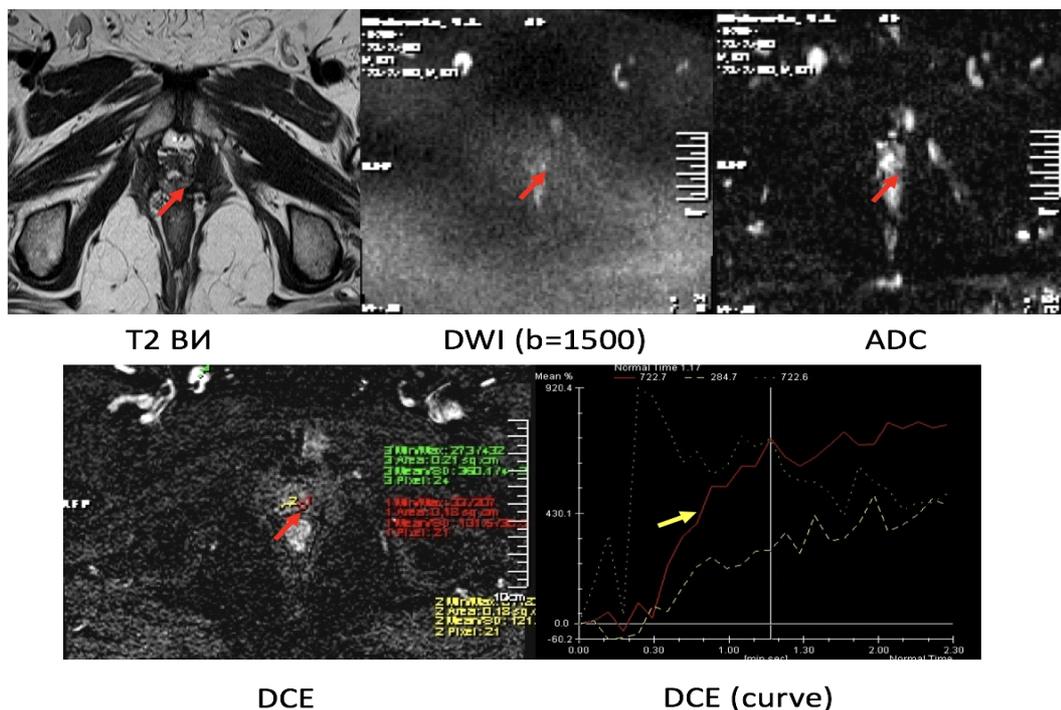


Рисунок 3.3.2.4. МРТ-изображения органов малого таза в аксиальной проекции (уровень ПСА 0,156 нг/мл): в ложе удаленной ПЖ слева (области везикуло-уретрального анастомоза на 4-5 часов условного циферблата в аксиальной проекции) определяется дополнительное узловое образование (указано красной стрелкой) с нечёткими, неровными контурами, неоднородной плотной структуры, размерами до 3x3 мм, с признаками раннего и активного накопления молярного МРКС гадобутрола (указано желтой стрелкой).

Таким образом, проведенный анализ больных с БХР РПЖ после РПЭ продемонстрировал высокую чувствительность, специфичность и точность мпМРТ в выявлении субстрата КР РПЖ. Использование МРКС в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол) достоверно повышают надежность выявления локального КР РПЖ с помощью мпМРТ, особенно при выявлении субстрата рецидива достаточно малых и сверхмалых размеров (площадью до 8 мм²), что делает гадобутрол препаратом выбора в диагностике КР РПЖ.

Кроме того, применение мпМРТ при топометрической подготовке к СЛТ позволяет получить объективные данные о локализации, размерах и границах рецидивной опухоли, что является обязательным компонентом индивидуализации тактики успешного лучевого лечения данной категории больных.

мпМРТ с использованием МРКС в исходной концентрации 1,0 ммоль (гадобутрол) до начала курса СЛТ помогает более точно спланировать предполагаемую зону лучевого воздействия для подведения необходимой для полной резорбции рецидивной опухоли, высокой опухолецидной дозы радиации на область КР РПЖ, персонализировано. Применение такого комплексного подхода делает СЛТ более эффективной с последующим более прогрессивным снижением уровня маркера ПСА и лучшими отдаленными результатами проведенного лечения, что подтверждает целесообразность такого подхода.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Продемонстрированы высокие результаты чувствительности, специфичности, общей диагностической точностью в диагностике экстракапсулярного распространения опухоли за пределы ПК ПЖ (стадия заболевания Т3а). Полученные результаты демонстрируют более высокие показатели в сравнении с проведенными недавними исследованиями [86]. Определена «доминантная» импульсная последовательность мпМРТ – эхо-планарная с получением ДВИ, позволяющая с достаточной степенью надежности высказываться о наличии или отсутствии выхода неопластического процесса за пределы ПК ПЖ.

По нашему мнению, основной диагностической проблемой, стоящей перед рентгенологом в диагностике экстракапсулярного распространения, является анализ данных при, так называемом, «пограничном» расположении опухоли в периферической зоне ПЖ. То есть, когда узловое образование специфической неопластической природы, интимно прилежит к ПК ПЖ (с нечеткостью ее контуров), но без явного «макро-экстрапростатического» компонента или явного «выпячивания» за ее пределы. Надежно дифференцировать «врастание» опухоли в ПК ПЖ (Т2 стадия) и ее «прораствание» с «инвазией прилежащей жировой перипростатической клетчатки» (Т3а стадия) в ряде случаев не представляется возможным.

В первую очередь это связано с сверхмалыми размерами экстракапсулярного компонента, когда основной компонент опухоли находится в пределах ПК железы и/или врастает в ее стенку, а единичный/единичные мелкие локусы прорастают ПК ПЖ и инфильтрирует прилежащую жировую клетчатку. Подобные изменения сложно различить даже по данным гистологического исследования. Вторым, немаловажным фактором, является то, что ПЖ не имеют собственной, циркулярно «охватывающей, истинной» капсулы [118,119], со сплошной стенкой,

которая, в свою очередь, могла бы являться четкой маркерной границей между собственно железой и прилежащей перипростатической клетчаткой. А ввиду того, что ПЖ ограничена ПК, локальная нечеткость/прерывистость ее контуров за счет оттеснения и/или смещения отдельных листков (тяжей), на фоне наличие опухолевого образования, может быть расценено как нарушение ее целостности, что в свою очередь приводит к появлению ложноположительных заключений. Отчасти, данная диагностическая проблема явилась причиной снижения показателя чувствительности экстракапсулярного распространения в нашей работе.

G. Villeirs [120], в рамках конгресса Европейского Общества Урогенитальной Радиологии (ESUR 2017, Сопот, Польша), представил прогностические критерии (таб. 4.1.1.), позволяющие с определенной степенью надежности, дифференцировать локализованные формы РПЖ от местно-распространенных. Данные критерии являются полезным инструментом в рутинной клинической практике, однако не всегда позволяют выявлять локальные нарушения целостности ПК ПЖ. По нашим данным локальное выпячивание ПК железы (от 1 мм), визуализируемое на ДВИ, также является достоверно значимым признаком в оценке местного распространения РПЖ, который в большинстве случаев позволяет сделать вывод о наличии экстракапсулярной инфильтрации, и еще более надежно позволяет, однозначно, исключить такую инвазию. Вероятно, повысить достоверность определения наличия экстракапсулярного распространения РПЖ удастся за счет получения ДВИ со сверхвысоким пространственным разрешением, что должно позволить более точно дифференцировать истинную границу опухоли и прилежащей парапростатической клетчатки.

Таблица 4.1.1. Прогностические МРТ-критерии экстракапсулярного распространения опухолевого процесса по данным G. Villeirs et al. [120].

МРТ-критерии распространения РПЖ за пределы псевдокапсулы (стадия Т3а)	ППР (PPV)	Частота встречаемости
Контакт узлового образования с ПК ПЖ: ≥10 мм/≥20 мм	57,4/81,3%	56,9% (26,5%/12,7%)
Прерывистость контуров ПК ПЖ	69%	18,6%
Локальное выпячивание опухолевого узла	75%	14,7%
Отчетливое нарушение целостности контура ПК ПЖ	85,7%	11,8%
Облитерация опухолевым узлом ректопростатического угла	100%	8,8%
Крупный (более 1 см) экстрапростатический компонент, визуализируемый в перипростатической клетчатке	100%	6,9%

В настоящее время, в периодической литературе опубликовано множество работ, посвященных техническим параметрам проведения мпМРТ, методикам сканирования, сравнению этих методик (сравнение эффективности использования МРТ-систем с напряженностью магнитного поля 1,5Т и 3Т, сравнение использования проколов сканирования с

эндоректальной катушкой и без нее) [121,67,122]. Однако, хотелось бы отметить, что существуют официальные рекомендации, выпущенные Европейским Обществом Урогенитальной Радиологии (ESUR), где подробнейшим образом изложены все основополагающие принципы, протоколы и параметры сканирования, определенные в ходе множественных рандомизированных исследований на большой выборке пациентов [81]. Проведенное нами исследования полностью отвечало описанным рекомендациям. Кроме того, с целью оценки по системе TNM, использованный нами алгоритм МРТ-исследования включал в себя дополнительные протоколы сканирования (T2 ВИ, T1 ВИ, ДВИ и ИКД) с большим полем обзора (340 мм) и большей толщиной среза (5 мм), с захватом всего малого таза, в сравнении с протоколами мпМРТ (3 мм) для ПЖ.

Таким образом, протокол сканирования всех пациентов настоящего исследования включал как протоколы мпМРТ, направленные, в первую очередь, на оценку ПЖ, так и «обзорные» протоколы сканирования, направленные на оценку костей таза и регионарных лимфатических узлов. Данный подход позволял получать большее количество клинически ценной информации для оценки распространенности процесса, при небольшом увеличении времени исследования (суммарное время составляло около 45 минут).

Согласно результатам нашего исследования, мпМРТ продемонстрировала низкую специфичность в диагностике вторичного поражения ЛУ и оказалась неэффективной в дифференцировке вторичного специфического поражения ЛУ и лимфаденопатий неспецифического происхождения. Полученные результаты совпадают с данными литературы [123]. По нашим данным, наиболее надежными признаками свидетельствующими о вторичном поражении ЛУ являлись: 1) наличие зоны центрального распада в структуре ЛУ (зона некроза); 2) большие размеры узла (более 2,5 см по короткой оси). Остальные же критерии, описанные

ранее в литературе [124], такие как: отсутствие жирового центра, размер по короткой оси более 1,5 мм, соотношение поперечника к длиннику, ограничение диффузии ЛУ и др., продемонстрировали низкую эффективность в выявлении вторичного поражения РПЖ.

Благодаря совершенствованию технологий медицинской визуализации, техническому прогрессу и развитию гибридных технологий в последнее время появилось возможность взятия гистологического материала точно из конкретных анатомических областей, так называемая концепция «зрячей» или ПБ ПЖ. Главной ее задачей является выявление РСР и РВР, или, так называемого, КЗР ПЖ. Данная проблема является чрезвычайно актуальной, так как позволит разработать четкие дифференциальные критерии и рандомизировать группы больных для проведения радикальных методик лечения (РПЭ и ЛТ) или для активного наблюдения, что может позволить своевременно остановить распространение РПЖ, уже на ранних этапах его развития. Внедрение и последующее массовое распространение методики оценки ПЖ по PI-RADS v.2 может значительно расширить междисциплинарную коммуникацию, помогая урологам и лучевым диагностам «говорить на одном языке». Применение СТБ ПЖ под ТРУЗИ-наведением имеет относительно невысокую чувствительность в выявлении РПЖ ввиду большого риска получения ложноотрицательных результатов и/или недооценки степени злокачественности неопластического процесса [125]. Как показывают результаты нашего исследования, несмотря на относительно небольшую выборку больных (во II группе), использование прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии позволяет выявлять большее количество КЗР ПЖ, а в сочетании со СТБ ПЖ показывает существенное увеличение выявляемости КЗР ПЖ как у пациентов при первичной БПЖ, так и у пациентов с отрицательными БПЖ под контролем ТРУЗИ в анамнезе. Данные результаты совпадают с результатами более крупных исследований, посвященных этой проблеме [37]. Сочетание методик прицельной МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии и мпМРТ с системной оценки PI-RADS v.2 позволяет

выявлять большее количество КЗР, снизить выявляемость КНР, за счет уменьшения количества «неоправданных» БПЖ.

Немаловажной задачей в лучевой диагностике РПЖ является диагностика КР РПЖ после РПЭ. Современные методы медицинской визуализации, такие как мпМРТ, могут выявлять субстрат заболевания уже на ранних этапах развития КР РПЖ, когда его величина не превышает нескольких миллиметров и даже при низких значениях ПСА [126].

Проведенный анализ данных 89 пациентов (III группа пациентов) с БХР РПЖ после проведенной РПЭ продемонстрировал высокую чувствительность методики мпМРТ в выявлении КР РПЖ, даже при сверхнизких значениях ПСА и крайне незначительном размера субстрата КР (площадью от 3 мм²). Кроме того, впервые было показано, что применение одномолярного МРКС гадобутрола имеет преимущество по сравнению с полумолярными МРКС (гадоверсетамида и гадодиамида) в выявлении субстрата заболевания малых (около 8 мм²) и сверхмалых размеров (менее 8 мм²), и при низких значениях ПСА, повышая уровень чувствительности мпМРТ в диагностике КР РПЖ. В ходе проведенного нами анализа литературы, подобных исследований в периодической печати обнаружено не было.

Следует также подчеркнуть, что гадобутрол характеризуется отличной переносимостью даже у больных с почечной недостаточностью [127] и в отличие от полумолярных гадоверсетамида и гадодиамида относится к более стабильным макроциклическим МРКС, которые рекомендованы как более безопасные препараты, с наименьшим риском, высвобождения свободного гадолиния и последующим депонированием его в тканях и внутренних органах [128, 129].

В целом, проведенное нами исследование демонстрирует, что методика мпМРТ, на сегодняшний день, представляется лучшим методом лучевой диагностики в выявлении местно-распространенных форм РПЖ, позволяя с высокой степенью надежности высказать о наличии или отсутствии выхода

опухолевого процесса за пределы ПК ПЖ. мпМРТ должна применяться у пациентов с морфологически верифицированным РПЖ для оценки местной распространённости опухолевого процесса.

мпМРТ показывает высокие результаты чувствительности в обнаружении первичного РПЖ. Данные мпМРТ являются основой для выполнения прицельной МРТ/УЗИ фьюжн БПЖ. Использование прицельной МРТ/УЗИ фьюжн биопсии повышает выявление КЗР, что позволяет более точно стратифицировать группы риска, корректно оценить клиническую стадию заболевания, а значит и существенно улучшить результаты лечения этой группы больных.

На сегодняшний день, мпМРТ занимает лидирующие позиции среди всех методов лучевой диагностики как в выявлении местного рецидива РПЖ после РПЭ, так и в контроле эффективности проведенной СЛТ. Согласно результатам нашего исследования, применение данной методики позволяет выявлять субстраты КР малых размеров, что может существенно изменить парадигму обследования этой группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление первичного рака, оценка местной распространенности опухолевого процесса и выявление клинического рецидива после проведенного радикального хирургического лечения являются неотъемлемыми компонентами для проведения успешного лечения и улучшения прогноза заболевания больных с РПЖ.

РПЖ является наиболее распространенной уроонкологической патологией мужского населения во всем мире. В связи этим, проблема выявления клинически значимых (или агрессивных) форм рака является чрезвычайно актуальной задачей. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов «золотым» стандартом диагностики РПЖ остается:

1) определение уровня биохимического маркера ПСА, 2) проведение пальцевого ректального исследования и при наличии показаний – выполнение стандартной биопсии ПЖ (СТБ) под контролем УЗИ. Данный подход уже доказал свою эффективность и по праву является основным диагностическим инструментом при выявлении РПЖ в рутинной клинической практике. Однако, нельзя не отметить, что недавние исследования демонстрируют, что данная схема обладает своими объективными ограничениями и недостатками, главные из которых - пропуск клинически значимого рака (КЗР) и выявление узлов клинически не значимого рака (КНР). В основном, данный факт обусловлен «слепым» забором гистологического материала при выполнении СТБ. В свою очередь, одним из основополагающим факторов в прогнозе и выборе тактики лечения больных РПЖ является выявлении узла с наибольшим потенциалом злокачественности (КЗР с максимальным показателем по шкале Глисона). Согласно данным литературы, применение МРТ совместно с технологиями прицельного взятия гистологического материала (в частности прицельной МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии), на современном этапе, могут существенно улучшить как выявление очагов КЗР, так и достоверно исключать их

наличие. В связи с этим, изучение данного подхода, а также сравнение полученных данных с результатами СТБ является актуальным направлением.

Немаловажной задачей является оценка местной распространенности опухолевого процесса, так как понимание данного факта имеет принципиальное значение при выборе между радикальными методиками лечения: хирургическим и методами лучевой терапии. Благодаря высокому пространственному разрешению и высокой контрастности мягких тканей данные МРТ могут существенно улучшать оценку местной распространенности процесса, в том числе с возможностью определения минимально выраженных выходов за пределы капсулы железы, трудно дифференцируемых при проведении пальцевого ректального исследования и ТРУЗИ.

В настоящее время наиболее активно применяется концепция мультипараметрической МРТ – сочетание высокоразрешающих T2 ВИ, ДВИ, ИКД и динамического контрастного усиления (ДМРТКУ), полученных с соблюдением «парной геометрии» и единой толщины срезов. Данный подход уже зарекомендовал себя при первичной диагностике РПЖ и является составной частью унифицированной системы отчетности PI-RADS v.2. В данной системе также внедрена концепция «доминантной» последовательности, данные которой являются основой при суждении о наличии или отсутствии КЗР. Представляется, что подобный подход является эффективным и в выявлении местно-распространенных форм РПЖ. В связи с этим, определение диагностической эффективности мпМРТ и выявление доминантной импульсной последовательности при оценке местной распространенности РПЖ являются актуальными направлениями и имеют высокую практическую целесообразность в здравоохранении.

Недооценка распространенности процесса в совокупности с пропуском узлов КЗР при первичной диагностике РПЖ является наиболее распространенными причинами возникновения клинического рецидива (КР) после проведенного радикальной простатэктомии (РПЭ). Следует отметить,

что рутинные методы диагностики, такие как ТРУЗИ, КТ и рутинная МРТ малого таза обладают низкими показателями чувствительности и специфичности при выявлении субстрата рецидивной опухоли (КР) в ложе удаленной ПЖ после проведенного радикального хирургического лечения. Понимание расположения, размеров и степени распространенности местного рецидива является одним из главных факторов в планировании лучевой терапии (ЛТ), в том числе для подведения высокой опухолецидной дозы радиации прицельно на область КР для полной резорбции остаточной/рецидивной опухоли. В связи с низкой эффективностью рутинных методик визуализации изучение диагностической эффективности МРТ и ее места при планировании ЛТ и оценке результатов лечения представляют высокую целесообразность. Кроме того, в ходе проведенного анализа литературы нами не было найдено работ, посвященных сравнительной оценке ДМРТКУ с использованием различных контрастных средств (макроциклических и линейных) при выявлении КР. Потенциально, макроциклические МР-контрастные средства, благодаря своей биохимической структуре, могут более активно накапливаться в образованиях с повышенным ангиогенезом, в частности КР. Изучение данного факта является перспективной задачей и может помочь в дифференциации мелких рецидивов, трудно определяемых на фоне общего периферического накопления мягкими тканями ложа удаленной предстательной железы.

Таким образом, оценка местной распространенности РПЖ, первичная диагностика и выявление клинического рецидива заболевания после РПЭ, с помощью технологии мпМРТ, представляется чрезвычайно важной и актуальной задачей, решение которой позволит существенно улучшить качество жизни и сократить показатели смертности при данном заболевании.

В связи с этим, целью нашего исследования явилось: улучшить МРТ-диагностику рака предстательной железы в оценке местной распространенности опухолевого процесса, выявлении первичного рака

предстательной железы и определении клинического рецидива после проведенного радикального хирургического лечения.

Для решения данной цели были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Оценить чувствительность, специфичность и точность мультипараметрической МРТ в диагностике местной распространенности опухолевого процесса при раке предстательной железы в сравнении с результатами постоперационного патоморфологического исследования.

2. Определить доминантную импульсную последовательность мультипараметрической МРТ в диагностике экстракапсулярного распространения при раке предстательной железы.

3. Определить значение данных мультипараметрической МРТ при проведении прицельной МРТ/УЗИ фьюжн-биопсии предстательной железы.

4. Сравнить точность прицельной МРТ/УЗИ фьюжен-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы в сравнении со стандартной биопсией предстательной железы.

5. Определить возможности мультипараметрической МРТ в диагностике клинического рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии, а также использование ее данных в модификации топометрии при планировании лучевой терапии.

6. Провести сравнительный анализ мультипараметрической МРТ с использованием различных МР-контрастных средств в концентрации 0,5 ммоль/мл (линейные) и 1,0 ммоль/мл (макроциклический) при выявлении клинического рецидива рака предстательной железы.

Всего в состав нашего исследования были включены 234 пациента с гистологически-верифицированным РПЖ (в том числе с подозрением на местно-распространенную форму заболевания); первичные пациенты с клиническими подозрениями на РПЖ (увеличение маркера ПСА, сомнительные результаты по данным ТРУЗИ и пальцевого ректального исследования), а также пациенты с биохимическим рецидивом после

радикального хирургического лечения, удовлетворяющим критериям включения и не имеющих ни одного критерия исключения. Данные больные были разделены на 3 группы:

- 1) 112 пациентов с гистологически-верифицированным РПЖ до мпМРТ
- 2) 33 пациента с подозрением на РПЖ;
- 3) 89 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ - подозрением на местный рецидив РПЖ после радикального хирургического лечения, которым планируется дистанционной лучевой терапии (ДЛТ).

Пациентам I группы планировалось выполнение радикального хирургического лечения в объеме РПЭ. Больным данной группы мпМРТ проводилась для оценки местной распространенности процесса с целью определения дальнейшей тактики лечения (РПЭ или ДЛТ). Изучали возможности МРТ в диагностике местно-распространенных форм заболевания и определении наиболее чувствительных импульсных последовательностей мпМРТ в диагностике экстракапсулярного распространения РПЖ за пределы псевдокапсулы ПЖ.

Пациентам II группы была проведена мпМРТ до биопсии ПЖ (не позднее чем за 2 недели) с целью определения узлов подозрительных на неопластический процесс. Выявленные изменения ПЖ были изложены в протоколе о проведении МРТ исследования, согласно системе отчетности PIRADS v.2, с указанием подозрительных очагов на специализированной карте [50]. Всем пациентам II группы выполняли прицельную биопсию ПЖ из выявленных подозрительных очагов по данным мпМРТ с использованием технологии прицельной МРТ/УЗИ фьюжен биопсии. Далее проводили стандартную биопсию ПЖ. Производилась сравнительная оценка результатов мпМРТ (по системе PI-RADS v.2) с данными патоморфологического исследования после проведенной прицельной биопсии. Определялась диагностическая эффективность мпМРТ в диагностике клинически значимого РПЖ.

Пациентам III группы с биохимическим рецидивом РПЖ после РПЭ, предварительное обследование которых указывало на отсутствие отдаленных метастазов, планировалась проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Всем пациентам данной группы мпМРТ проводили не позднее, чем за 1 месяц до начала проведения ДЛТ для выявления/исключения местного рецидива в ложе удаленной предстательной железы. Если субстрат опухоли по данным мпМРТ был найден, таким больным выполнялся курс ДЛТ, в том числе с применением гипофракционирования дозы радиации прицельно на область клинического рецидива (СОД = 72 Гр.); если же субстрата рецидива по данным мпМРТ выявлено не было – ДЛТ в «классическом» режиме фракционирования дозы радиации (СОД = 66 Гр.). Контрольное мпМРТ делали спустя 6 месяцев с момента окончания курса ДЛТ. Прогрессивное падение уровня маркера ПСА после курса ДЛТ считалось как условно-положительный результат мпМРТ (верно обнаруженный субстрат клинического рецидива), медленное/незначительное снижение – как условно-отрицательный результат. Кроме того, у 44 пациентов III группы отдельно были проанализированы данные динамического контрастного усиления (ДМРТКУ) с внутривенным введением различных МР-контрастных средств (линейных и макроциклических) в стандартной дозе. Производилась сравнительная оценка полученных данных, с целью повышения эффективности мпМРТ в диагностике клинического рецидива РПЖ после проведенного радикального хирургического лечения.

Исследования проводили на аппаратах Magnetom Espree® 1.5T и Magnetom Aera® 1.5T (Siemens, ФРГ) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела» и следующих импульсных последовательностей: T2 ВИ; ДВИ при подавлении сигнала жировой ткани с построением ИКД-карт; T1 ВИ в 3D VIBE с высоким разрешением до- и после внутривенного введения водорастворимого внеклеточного МРКС с помощью автоматического двухколбового инжектора Medrad Spectris Solaris EP (Bayer - Германия) при общем времени введения не

более 3 с. ДМРТКУ представляла собой серию быстрых 3D T1ВИ TWIST с временным разрешением 4,8-6,6 секунд при общем времени наблюдения 2,5 минут (125 сек).

Процедура МРТ/УЗИ фьюжен-биопсии выполнялась на УЗИ-аппарате Logic E9 (GE Healthcare, США) и заключалось в сопоставлении УЗ-изображений ПЖ пациента и T2 ВИ, полученных ранее при мпМРТ. В результате, получали одновременное отображение УЗ- и МРТ-изображений на мониторе УЗ-сканера. Далее происходила процедура прицельной биопсии под контролем УЗИ, из узлов выявленных при мпМРТ (МРТ/УЗИ фьюжен-биопсия). Из каждого такого узла выполнялись по 3 пункции. Далее проводилась стандартная биопсия согласно установленной схеме.

Протокол обследования пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после радикального хирургического лечения включал в себя:

- 1) определение ПСА перед проведением мпМРТ малого таза;
- 2) мпМРТ малого таза для выявления клинического рецидива в ложе удаленной ПЖ;
- 3) проведение радикального курса лучевой терапии;
- 4) определение уровня ПСА по окончании и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после лучевой и/или гормоно-лучевой терапии;
- 5) проведение контрольного мпМРТ малого таза через 6 месяцев после курса лучевой терапии для оценки эффективности проведенного лечения.

У 44 пациентов при диагностике клинического рецидива РПЖ отдельно были проанализированы данные динамического контрастного усиления с внутривенным введением различных МР-контрастных средств (МРКС) в стандартной дозе: 1) линейные МРКС – 18 пациентов (гадоверситамид и гадодиамид); 2) макроциклическое МРКС (гадобутрол).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного пакета SPSS Statistics 25 (IBM, США). Использовались следующие методы: U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок при оценке различий между количественными признаками; критерий

Спирмена для анализа взаимной корреляции методов; построение ROC-кривых для оценки чувствительности и специфичности, качества бинарной классификации, с оценкой площади (AUC) под каждым графиком по стандартным градациям. Специфичность, чувствительность и общую точность рассчитывали по стандартным формулам.

1. Возможности мпМРТ в оценке местной распространенности рака предстательной железы.

Критериями опухолевого процесса по данным мпМРТ являлось наличие узлового образования с нижеследующими тканевыми характеристиками по сравнению с непораженными тканями ПЖ: узловое образование гипоинтенсивное на T2 ВИ TSE, гиперинтенсивное на диффузионно-взвешанных изображениях (ДВИ) (с фактором взвешенности $b=1000$ и более) и гипоинтенсивное на картах ИКД, с ранним и активным накоплением МР-контрастного средства при динамическом контрастном усилении.

Согласно системе отчетности PI-RADS v.2 при решении вопроса о наличии или отсутствии специфического неопластического процесса при локализации опухолевого узла в периферической зоне ПЖ доминантной последовательностью были ДВИ с картами ИКД, а при расположении узла в переходной зоне ПЖ – T2 ВИ TSE

У пациентов I группы полученные показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогнозирования положительного (ППР) и отрицательного (ПОР) результатов свидетельствуют о высокой диагностической эффективности мпМРТ как в выявлении локализованных форм РПЖ, так и в оценке местной распространенности процесса. Показатели чувствительности, специфичности и общей диагностической точности составили: в диагностике локализованного РПЖ – 92,3 %, 86,6 % и 89%; в оценке экстракапсулярного распространения – 87,5 %, 92,6 % и 91 %; в оценке опухолевой инвазии семенных пузырьков – 85 %, 95% и 90 % соответственно.

Кроме того, в рамках нашей работы производилось выявление доминантной ИП мпМРТ в выявлении местно-распространенных форм РПЖ. Производилась изолированная оценка T2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, T2 ВИ+ДВИ. Было выявлено, что эти варианты изображений обладают статистически достоверным различием ($p < 0,001$) между собой по всем изучаемым параметрам. Был проведен ROC-анализ и вычислена площадь под кривой (AUC) отдельно для каждого изучаемого параметра.

Полученная оценка методов мпМРТ с помощью построения ROC-кривых показывает, что наилучшую стратификацию в дифференциации «нет» или «есть» прорастание ПК ПЖ демонстрируют диффузионно-взвешанные изображения. В целом, полученные данные позволяют выстроить исследуемые импульсные последовательности в следующем порядке, в котором надежность выявления прорастания за пределы псевдокапсулы ПЖ убывает: ДВИ, T2 ВИ+ДВИ, T2 ВИ, ДМРТКУ.

С помощью бинарной логистической регрессии была найдена максимальная чувствительность и специфичность «обученной» модели на основе анализируемых изображений (T2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, T2 ВИ+ДВИ), а также оценён вклад каждого из них по отдельности. Созданная модель полностью удовлетворяет условиям существования: модель сверхзначима ($p < 0,001$) и R^2 Нэйджелкерка равен 0,87. Согласно полученным результатам, наибольший вклад в созданную модель также вносят диффузионно-взвешанные изображения, которые позволяют выявлять минимальную глубину инвазии с максимальными показателями чувствительности и специфичности.

Было выявлено, что имеется высокая степень совпадения результатов модели бинарной логистической регрессии (в какой-то степени виртуального «идеального рентгенолога») и мнения реального врача-рентгенолога с опытом работы не менее 5 лет, при анализе изображений на основе мпМРТ, в специфичности определения наличия выхода процесса за пределы псевдокапсулы ПЖ и при достоверном отрицании наличия такой инвазии.

Таким образом, мпМРТ является надежным методом исключения выхода РПЖ за пределы псевдокапсулы ПЖ.

Следует отметить, что данные мпМРТ обладают высокой чувствительностью, специфичностью, общей диагностической точностью в диагностике экстракапсулярного распространения опухоли за пределы псевдокапсулы ПЖ (стадия заболевания Т3а). По данным модели на основе бинарной логистической регрессии наибольший вклад в принятие решения о наличии или отсутствии экстракапсулярного распространения вносят диффузионно-взвешанные изображения.

2. Применение МРТ/УЗИ фьюжн биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы.

Во II группе производилась оценка диагностической эффективности мпМРТ в выявлении клинически значимого РПЖ. В 30,3 % случаев была диагностирована железистая или смешанная доброкачественная гиперплазия ПЖ (ДГПЖ) в активной фазе, иногда в сочетании с лимфоидной инфильтрацией. В 69,7 % случаев был диагностирован РПЖ. В целом, данные мпМРТ с грациями по системе отчетности PI-RADS v.2 показали статистически достоверную корреляцию с результатами ПБ ($p < 0.02$, коэффициент корреляции 0,7).

Согласно полученным результатам, соотношение в выявлении РПЖ между прицельной и стандартной биопсиями составило: при выявлении рака высокого риска 53,2 % / 27,8% случаев, рака среднего риска – 33,5 % / 38,9 % случаев; рака низкого риска – 13,3 % / 27,8 % соответственно.

Таким образом, применение технологии мпМРТ совместно с прицельной МРТ/УЗИ фьюжн биопсией позволяет выявлять большее количество очагов рака высокого риска по сравнению со стандартной биопсией предстательной железы.

3. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в персонализации «спасительной» лучевой терапии у пациентов с рецидивом рака предстательной железы.

В III группе производилась оценка возможностей мпМРТ в диагностике клинического рецидива РПЖ после проведенной радикальной простатэктомии. Чувствительность мпМРТ в выявлении клинического рецидива РПЖ составляла 92%, специфичность - 81%, точность - 88%. Применение направленной лучевой терапии (с использованием методики гипофракционирования дозы радиации) на область клинического рецидива РПЖ, выявленного при мпМРТ, показало более прогрессивное падение ПСА, в сравнении со стандартной схемой лучевой терапии (критерий МакНемарра, $p < 0,03$).

Отдельно были проанализированы результаты динамического контрастного усиления (ДМРТКУ) у 44 пациентов с в/в введением различных контрастных средств. По данным созданной модели множественной линейной регрессии площадь субстрата клинического рецидива статистически достоверно коррелирует с уровнем маркера ПСА ($R=0,74$; $p < 0,0008$) вне зависимости от типа введенного МР-контрастного средства.

Выявлена статистически достоверная зависимость (по критерию Манна-Уитни с $p < 0,018$) изменения сигнала при ДМРТКУ после в/в введения МР-контрастного средства от площади субстрата клинического рецидива РПЖ и исходной концентрации вводимого МР-контрастного средства между одномолярным гадобутролом и полумолярными гадодамидами и гадоверсетамидами - при площади субстрата клинического рецидива РПЖ менее 8 мм интенсивность сигнала при ДМРТКУ после в/в введения гадобутрола была статистически достоверно выше в сравнении с аналогичным параметром у группы пациентов после в/в введения гадодиамида и гадоверсидамида (критерий Манна-Уитни $p < 0,02$).

При площади субстрата клинического рецидива РПЖ более 8 мм статистически достоверных отличий в интенсивности накопления всех использованных МРКС найдено не было (критерий Манна-Уитни $p = 0,19$, рисунок 3.3.1.3.).

Таким образом, применение МРКС с исходной концентрацией 1,0 ммоль (гадобутрола) показало достоверно большую эффективность в изменении сигнала при ДМРТКУ, а значит и в выявлении КР РПЖ, в сравнении с МР-контрастными средствами с исходной концентрацией 0,5 ммоль при размере субстрата клинического рецидива РПЖ менее 8 мм.

ВЫВОДЫ

1. Мультипараметрическая МРТ является высокоинформативной методикой оценки степени местной распространенности опухолевого процесса при раке предстательной железы с чувствительностью, специфичностью и общей диагностической точностью в оценке экстракапсулярного распространения до 87,5%, 92,6% и 91%; в оценке опухолевой инвазии семенных пузырьков 85%, 95% и 90%, соответственно, при низкой специфичности выявления вторично пораженных лимфатических узлов, что было подтверждено результатами постоперационного патоморфологического исследования.

2. Надежность выявления прорастания псевдокапсулы при раке предстательной железы при использовании различных модальностей комплекса мультипараметрической МРТ убывает в следующем ряду: ДВИ, T2+ДВИ, T2ВИ, ДМРТКУ; при этом ДВИ позволяет достоверно диагностировать распространение рака предстательной железы за пределы ее псевдокапсулы, начиная с 0,5 мм.

3. Данные мультипараметрической МРТ имеет большое значение при выполнении прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии, так как позволяют осуществлять визуальный контроль при выполнении прицельной биопсии с забором гистологического материала точно из подозрительного узлового образования, выявленного при мультипараметрической МРТ, при статистически достоверной корреляции ($p < 0.02$, коэффициент корреляции 0,7) с результатами прицельной МРТ/УЗИ fusion-биопсии в выявлении клинически значимого рака предстательной железы.

4. Прицельная МРТ/УЗИ fusion-биопсия позволяет выявлять большее количество очагов рака предстательной железы высокого риска (53,2% случаев), по сравнению со стандартной биопсией предстательной железы (27,8% случаев).

5. Проведенный анализ данных больных с раком предстательной железы после выполненной радикальной простатэктомии продемонстрировал

высокую чувствительность, специфичность и точность мультипараметрической МРТ в выявлении клинического рецидива РПЖ (92%, 81% и 88%, соответственно), даже при крайне незначительном размере субстрата рецидива (площадью от 3 мм²) и сверхнизких значениях ПСА, что доказало ее необходимость при топометрической подготовке к «спасительной» лучевой терапии, позволило индивидуализировать процесс лучевой терапии и повысить ее эффективность.

6. Применение МР-контрастных средств с исходной концентрацией 1,0 ммоль (гадобутрола) показало достоверно большую эффективность в выявлении клинического рецидива рака предстательной железы, в сравнении с МР-контрастными средствами с исходной концентрацией 0,5 ммоль (гадодиамида и гадоверситамида) при размере субстрата рецидива рака предстательной железы менее 8 мм.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография должна использоваться в качестве основной завершающей методики оценки степени местной распространенности опухолевого процесса у пациентов с диагнозом рак предстательной железы.

2. Диффузионно-взвешенные изображений с построением карт измеряемого коэффициента диффузии мультипараметрической магнитно-резонансной томографии позволяют наиболее точно дифференцировать локализованные и местно-распространенные формы рака предстательной железы.

3. Данные мультипараметрической магнитно-резонансной томографии должны быть использованы при планировании и проведении прицельной МРТ/УЗИ фьюжен-биопсии предстательной железы, так как они являются основой для точной навигации, и позволяют надежно осуществлять визуальный контроль при выполнении прицельной биопсии, с забором гистологического материала точно из подозрительного узлового образования, выявленного при мультипараметрической магнитно-резонансной томографии.

4. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография является методом выбора и обязательно должна применяться у пациентов с биохимическом рецидивом при подозрении на местный рецидив опухоли в ложе удаленной предстательной железы после радикальной простатэктомии, с целью персонализации топометрии для выполнения курса дистанционной лучевой терапии.

5. Динамическое исследование с внутривенным введением МР-контрастного средства мультипараметрической магнитно-резонансной томографии более эффективно при внутривенном введении макроциклических МР-контрастных средств (гадобутрол) в концентрации 1,0 ммоль, так как это повышает чувствительность выявления клинического рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ (русскоязычные)

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

БПЖ – биопсия предстательной железы

БХР – биохимический рецидив

ВТ – всего тела

ГТ – гормональная терапия

ДВИ – диффузионно взвешенные изображения

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ДМРТКУ – динамическая МРТ с контрастным усилением

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии (карта)

ИО – истонно-отрицательный результат

ИП – истинно-положительный результат

ИС – интенсивность сигнала

КЗР – клинически значимый рак

КНР – клинически незначимый рак

КР – клинический рецидив

КТ- компьютерная томография

ЛО – ложно-отрицательный результат

ЛП – ложно-положительный результат

ЛРГ – лютеинизирующий релизинг гормон

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатический узел

МИК – мочеиспускательный канал

мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография

МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРТПБ – магнитно-резонансная томографическая прицельная биопсия

НМИЦ – Национальный Медицинский Исследовательский Центр

ОБМ – олигобластические метастазы

ОЛМ – олиголитические метастазы

ПБ – прицельная биопсия

ПЖ – предстательная железа

ПК - псевдокапсула

ПОР – прогностичность отрицательного результата

ППР - прогностичность положительного результата

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простат специфический антиген

ПФЗ – периферическая зона

ПХЗ – переходная зона

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РБПЖ – расширенная биопсия предстательной железы

РВР – рак высокого риска

рМРТ – рутинная магнитно-резонансная томография

РНР – рак низкого риска

РОД – разовая очаговая доза

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

РСР – рак среднего риска

РФП – радио-фармацевтический препарат

САТБ - сатурационная биопсия

СБ – секстантная биопсия

СВП – семявыносящие протоки

СЛТ – спасительная лучевая терапия

СНП – сосудисто-нервные пучки

СОД – суммарная очаговая доза

СП – семенные пузырьки

СТБ – стандартная биопсия

СЭГ – соноэластнография

T1ВИ – T1 взвешенные изображения

T2ВИ – T2 взвешенные изображения

ТПБ – транспериниальная биопсия

ТРАУЗИ – трансабдоминальное ультразвуковое исследование

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ХП – хронический простатит

ЦЗ – центральная зона

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ (англоязычные)

ACR – American College of Radiology

ADC – apparent diffusion coefficient

AUA - American Urological Association

AUC – area under ROC curve

DICOM - Digital Imaging and Communications in Medicine

DWI – diffusion weighted imaging

ESUR – European Society of Urogenital Radiology

EUA - European Urological Association

NPV – negative predictive value

PHI – prostate health index

PI-RADS - Prostate Imaging Reporting and Data System: система оценки данных и составления заключения при интерпретации МРТ предстательной железы с целью оценки вероятности наличия клинически значимого рака.

PPV - positive predictive value

ROC-кривая - receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника) или кривая ошибок: график для оценки качества классификации разделения объектов на две группы с отображением соотношений между долей

объектов от общего количества объектов в выборке действительно соответствующих тому или иному критерию (то есть верно классифицированных, как несущих признак) и долей объектов от общего количества объектов в выборке не соответствующих тому или иному критерию, но ошибочно классифицированных, как несущих признак при выборе конкретного порога решающего правила.

TSE – Turbo spin echo

TWIST - Time-resolved angiography With Stochastic Trajectories или разновидность трехмерной (3D) T1-взвешенной на основании последовательности градиентного эхо, использующая очищение (spoiling), для динамических исследований с контрастным усилением с заполнением неполной матрицы k-пространства Фурье преобразования всего объекта с включением центральной и периферической ее части только в первой и последних сериях и избирательным заполнением только центральной части (метод keyhole) в процессе динамического исследования после введения магнитно-резонансного контрастного средства

VIBE - Volumetric Interpolated Breath-hold Examination или разновидность трехмерной (3D) T1-взвешенной на основании последовательности градиентного эхо, использующая очищение (spoiling) и неполное заполнение матрицы k-пространства Фурье преобразования

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Технические аспекты проведения мультипараметрической МРТ предстательной железы

Исследования проводили на аппаратах Magnetom Espree 1,5 Тл и Magnetom Aera 1,5 Тл (Siemens, ФРГ) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела», которую укладывали на область малого таза пациентов (центрация на верхний контур лобковой кости пациента), размещенных в приборе в положении лежа на спине.

Методика мпМРТ ПЖ включала в себя: Т2ВИ в импульсной последовательности Turbo Spin Echo (Т2ВИ TSE); ДВИ с построением карт ИКД, Т1ВИ в импульсной последовательности 3D VIBE (быстрое модифицированное градиентное эхо) с высоким разрешением до и после внутривенного введения МРКС; ДМРТКУ, с общим временем внутривенного введения МРКС не более 3 сек., представляла собой серию быстрых 3D Т1ВИ TWIST (сверхбыстрое модифицированное градиентное эхо) с временным разрешением 8 секунд при общем времени наблюдения 3,5-5,0 минут. Алгоритм проведенной мпМРТ был следующим:

1) Т2ВИ на основе импульсной последовательности Т2ВИ TSE, без подавления сигнала жировой ткани и с ее подавлением, в 3 проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной перпендикулярно дорсальной поверхности ПЖ (у пациентов I и II групп); перпендикулярно зоне везикуло-уретрального анастомоза (у пациентов III группы): поле зрения 240 мм, матрица 512x256, толщина срезов 3,0 мм, расстояние между срезами 0,0 мм, TR/TE = 5300–6800 мс/117–118 мс;

2) Т1ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (Т1ВИ TSE) в аксиальной проекции: поле зрения 340 мм, матрица 320x256, толщина срезов 5,0 мм, расстояние между срезами 0,0 мм, TR/TE = 561/14 мс;

3) ДВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и построением на их

основе карт ИКД в аксиальной проекции: поле зрения 240 мм, матрица 160x95, толщина срезов 3,0 мм, расстояние между срезами 0,0 мм, TR / TE = 4000 / 105 мс, b=50, 1000, 1500;

4) T1ВИ на основе импульсной последовательности некогерентного градиентного эхо (в варианте 3D volumetric interpolated breath-hold sequence или 3D VIBE) с подавлением сигнала от жировой ткани с высоким разрешением до введения МРКС: поле зрения 240 мм, матрица 243x320, толщина срезов 2,0 мм, расстояние между срезами 0,0 мм, TR / TE / flip angle = 5,94 / 2,1 мс / 10–12°;

5) T1ВИ на основе импульсной последовательности сверхбыстрого градиентного эхо (3D TWIST) с подавлением сигнала от жировой ткани – 37 динамических серий с введением МРКС по 8 сек. каждая в аксиальной проекции с подавлением жира: поле зрения 240 мм, матрица 256x192, толщина срезов 3 мм, расстояние между срезами 0,0 мм, TR / TE / flip angle = 4,6 / 1,86 мс / 10°;

6) T1ВИ на основе импульсной последовательности 3D VIBE с подавлением сигнала от жировой ткани с высоким разрешением после введения МРКС: поле зрения 240 мм, матрица 320x243, толщина срезов 2,0 мм, расстояние между срезами 0,0 мм, TR / TE / flip angle = 5,94 мс / 2,1 мс / 10–12°.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**Описание и режим дозирования используемых МР-контрастных препаратов при проведении МРТ****Описание препарата гадобутрол (Гадовист® 1.0, Bayer - ФРГ)**

Гадовист 1.0 представляет собой раствор для в/в введения 1 ммоль/мл прозрачный, свободный от посторонних включений.

Активный ингредиент: гадобутрол (в 1 мл раствора 604.72 мг)

Прочие ингредиенты: натрия калькобутрол, трометамол, соляная кислота 1н, вода д/и.

Фармакологическое действие: гадовист 1.0 - парамагнитный контрастный препарат для проведения МРТ. Повышение контрастности обусловлено активным компонентом гадобутролом, который представляет собой нейтральный комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом – дигидрокси-гидроксиметилпропилтетраазамаклододекан-триуксусной кислотой (бутролом).

Гадобутрол даже в невысоких концентрациях вызывает значительное укорочение времен релаксации (T1ВИ и T2ВИ). Способность влиять на времена релаксации лишь в небольшой степени зависит от напряженности магнитного поля.

Введение гадобутрола позволяет получить более точную диагностическую информацию по сравнению с данными, получаемыми при обычной МРТ, в областях с высокой проницаемостью гемато-энцефалического барьера или с его отсутствием, обуславливающих нарушение перфузии или увеличение объема внеклеточного пространства, например, в случаях первичных опухолей, воспалительных и демиелинизирующих заболеваний.

Гадобутрол не ингибирует активные ферменты и не активирует систему комплемента и поэтому вероятность развития анафилактических реакций крайне низка. Результаты клинических испытаний свидетельствуют

об отсутствии отрицательного влияния гадобутрола на общее самочувствие, а также на функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

При использовании всех МРКС могут наблюдаться такие побочные эффекты как тошнота и рвота. Поэтому, чтобы свести к минимуму риск рвоты и возможной аспирации, пациент воздерживался от приема пищи в течение 3 часа до исследования. После введения Гадовиста 1.0 пациенту желательно оставаться под врачебным контролем как минимум 30 мин, поскольку, как показывает опыт использования контрастных средств, большинство нежелательных явлений наблюдается в этот период. Вскрывать упаковку Гадовист 1.0 рекомендуется непосредственно перед проведением исследования. При нашем исследовании нежелательных явлений при введении контрастного препарата Гадовист 1.0 отмечено не было.

Описание препарата гадодамид 0,5 (Омнискан® 0,5, GE HealthCare - США)

Гадодамид представляет собой раствор для в/в введения 1 ммоль/мл прозрачный, свободный от посторонних включений. В 1 мл раствора для инъекций содержит гадодамида (неионное парамагнитное соединение) в концентрации 0,5 ммоль.

Фармакокинетика: быстро распределяется во внеклеточной жидкости, не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер. Объем распределения эквивалентен объему внеклеточной жидкости. Период полураспределения составляет приблизительно 4 мин. Не выявлено связывание с белками. Практически полностью выводится через почки в неизменном виде (клубочковая фильтрация). Через 4 ч после в/в инъекции в мочу переходит около 85% дозы, через 24 ч — 95–98%. Период полувыведения составляет около 70 мин. При введении препарата в диапазоне доз от 0,1 до 0,3 ммоль/кг не выявлено зависимости фармакокинетических параметров от величины дозы.

Клиническая фармакология: МР-исследование при контрастном

усилении должно быть начато через непродолжительный срок после введения препарата, в зависимости от используемых импульсных последовательностей и протокола исследования. Оптимальное усиление обычно наблюдается в пределах первых минут после инъекции (в зависимости от типа патологического процесса и исследуемой ткани). Контрастное усиление обычно сохраняется в течение 45 мин после введения. T1-взвешенные импульсные последовательности особенно пригодны для МР-исследований с контрастным усилением Омнисканом.

Противопоказания: гиперчувствительность, нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин).

Побочные действия: дискомфортное состояние с ощущением тепла или холода (во всем теле), появлением локальной боли или давления (в месте инъекции), головокружение, головная боль, сонливость, тошнота, рвота, изменение вкуса и обоняния, аллергические реакции.

Описание препарата гадоверсетамид 0,5 (Оптима[®]к, Liebel Flarsheim LLC – США)

Действующее вещество: Гадоверсетамид. Состав: В 1 мл препарата содержит: действующее вещество: гадоверсетамид - 330,9 мг; вспомогательные вещества: версетамид 25,4 мг, кальция гидроксид 3,7 мг, кальция хлорида дигидрат 0,74 мг, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота до pH 6,0-7,5, вода для инъекций до 1 мл.

Фармакодинамика: Парамагнитные свойства обуславливают контрастное усиление при выполнении МРТ. Введение гадоверсетамида вызывает усиление сигнала в областях нарушения функции гематоэнцефалического барьера, обусловленного патологическим процессом или внутричерепными или спинномозговыми образованиями, а также в областях очаговых поражений печени с аномальной васкуляризацией, что обеспечивает большую информативность визуализации по сравнению с

данными МРТ без контрастного усиления. Оптимальное контрастное усиление обычно наблюдается в течение первых минут после введения (зависит от типа патологического процесса/ткани). Контрастное усиление обычно сохраняется до 45 мин после введения гадоверсетамида.

Фармакокинетика: Быстро распределяется во внеклеточной жидкости, объем распределения эквивалентен объему внеклеточной жидкости. Период полураспределения - около 13 мин, не связывается с белками плазмы, не метаболизируется. Выводится преимущественно почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации в течение 24 часов. Период полувыведения - 104 мин. Не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер.

Характеристика Оптимарк - неионное парамагнитное контрастное средство со следующими физико-химическими свойствами:

Противопоказания: Повышенная чувствительность к гадоверсетамиду, версетамиду или любым неактивным ингредиентам препарата; почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), детский возраст (до 2 лет), а также пациентам, перенесшим или ожидающим трансплантацию печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Головачев С.В., Нургалиев Н.С., Камарли З.П. и др. / Состояние онкологической помощи и эпидемиология рака предстательной железы в Центрально-Азиатских республиках // Онкоурология. – 2016. – Т.12, №3. - С. 82-86. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-82-86>
2. Scattoni V., Maccagnano C., Capitanio U., и др. / Random biopsy: When, how many and where to take the cores? // World Journal of Urology. - 2014. - №32. - С.859–69. doi:10.1007/s00345-014-1335-0
3. Hong C.W., Amalou H., Xu S., и др. / Prostate biopsy for the interventional radiologist // Journal of Vascular and Interventional Radiology. - 2014. - №25. - С. 675–84. doi:10.1016/j.jvir.2013.12.568
4. Meiers I., Bostwick D.G. / Prostate cancer: Optimal tissue processing for diagnosis and prognosis // Pathology Case Reviews. - 2014. - №19. - С.118–35. doi:10.1097/PCR.0000000000000034
5. Pokorny M.R., De Rooij M., Duncan E., и др. / Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent mr-guided biopsy in men without previous prostate biopsies // Euroean Urology. - 2014. - №66. - С. 22–9. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.002
6. Bjurlin M.A., Meng X., Le Nobin J., и др. / Optimization of prostate biopsy: The role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment // Journal of Urology. - 2014. - №3. – С. 648-658. doi:10.1016/j.juro.2014.03.117
7. Dianat S.S., Carter H.B., Macura K.J. и др. / Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer // Urologic Oncology. - 2014. - Т. 32, №39. - С. 1-10. doi:10.1016/j.urolonc.2013.04.002
8. Punnen S., Cooperberg M.R., D’Amico A. V., и др. / Management of

- biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature // *European Urology*. – 2013. - №64. - С. 905–15. doi:10.1016/j.eururo.2013.05.025
9. Ingimarsson J.P., Celaya M.O., Laviolette M., и др. / Trends in initial management of prostate cancer in New Hampshire // *Cancer Causes Control*. - 2015. – Т.26 - №6. – С.923-929. doi:10.1007/s10552-015-0574-8
10. Pezaro C., Woo H.H., Davis I.D. / Prostate cancer: Measuring PSA // *International Medical Journal*. - 2014. - Т. 44. - №5. – С. 433-440. doi:10.1111/imj.12407
11. Iwazawa J., Mitani T., Sassa S., и др. / Prostate cancer detection with MRI: Is dynamic contrast-enhanced imaging necessary in addition to diffusion-weighted imaging? // *Diagnostic and Interventional Radiology*. - 2011. - №17. - С. 243–8. doi:10.4261/1305-3825.DIR.3605-10.1
12. Amzalag G., Rager O., Tabouret-Viaud C., и др. / Target definition in salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer: The role of advanced molecular imaging // *Frontiers in Oncology*. - 2016. - №6. doi:10.3389/fonc.2016.00073
13. Каприн А.Д., Хмелевский Е.В., Фадеев А.В. / Радикальное лечение больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. - 2008. - Т.1, №8.
Доступно по: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v8/papers/fadeev_v8.htm.
Дата обращения: 21.09.2018.
14. Волгарева Г.М. / Ассоциирован ли рак предстательной железы с вирусами папилломы человека? Возвращаясь к нерешенной проблеме // *Онкоурология*. – 2017. - Т.13, №3. – С. 124-131.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-3-124-131>
15. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. / Cancer statistics 2016 // *Cancer Journal of Clinicians*. - 2016. – Т. 66 - №1. – С. 7-30. doi:10.3322/caac.21332

16. Ou Y., Doshi J. / Multi-atlas segmentation of the prostate: A zooming process with robust registration and atlas selection // *MICCAI Prostate MR Image Segmentation*. – 2012. Доступно по: http://www.nmr.mgh.harvard.edu/~you2/publications/SBIA_PROMISE12.pdf. Дата обновления: 28.09.2018.
17. Брюсова П.Г., Зубаева П.Н. / Клиническая онкология // Брюсова П.Г., Зубаева П.Н. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2012.
18. Даубер В. / Анатомия Человека // Даубер В. – Москва: Диля, 2014.
19. Daniyal M., Siddiqui Z.A., Akram M., и др. / Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer // *Asian Pacific Journal*. - 2014. - № 15. - С. 9575–8. doi:10.7314/APJCP.2014.15.22.9575
20. Лукьянов И.В. / Трудности стадирования рака предстательной железы // *Онкоурология*. – 2013. - Т. 9. - №1. – С. 10-16. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-1-10-16>
21. Nakai Y., Nonomura N. / Inflammation and prostate carcinogenesis // *International Journal of Urology*. - 2013. - №20. - С. 150–60. doi:10.1111/j.1442-2042.2012.03101.x
22. Galheigo M.R.U., Cruz A.R., Cabral Á.S., и др. / Role of the TNF- α receptor type 1 on prostate carcinogenesis in knockout mice // *Prostate*. – 2016. – Т. 76. - №10. – С. 917-26. doi:10.1002/pros.23181
23. MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L., и др. / The Influence of Chronic Inflammation in Prostatic Carcinogenesis: A 5-Year Followup Study // *Journal of Urology*. – 2006. - Т. 176. - №3. – С. 1012–6. doi:10.1016/j.juro.2006.04.033
24. Cornud F, Legmann P., Delongchamps N.B. / Can multiparametric MRI rule in or rule out significant prostate cancer? // *Current Opinion in Urology*. - 2015. -Т. 25. - №6. – С. 490-497. doi:10.1097/MOU.0000000000000218
25. Ghobadi G., De Jong J., Hollman B.G., и др. / Validation of imaging with histology: Implications for dose prescriptions // *Radiotherapy and Oncology*. - 2016. - Т. 119. – С.94.

26. Mikuz G. / Histologic classification of prostate cancer // *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*. – 2015. – Т. 37. - №1. – С. 39–47. PMID: 26072633
27. Lee C.H., Akin-Olugbade O., Kirschenbaum A. / Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology // *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. – 2011. – Т. 40. - №3. – С. 565–75. doi:10.1016/j.ecl.2011.05.012
28. Montironi R., Cheng L., Scarpelli M., и др. / From Gleason Grading System and High-grade Tertiary Patterns to Grade Groups and Integrated Quantitative Gleason Score // *European Urology*. – 2018. – Т. 73. - №5. – С. 684–6. doi:10.1016/j.eururo.2017.01.038
29. Magi-Galluzzi C., Montironi R., Epstein J.I. / Contemporary Gleason grading and novel Grade Groups in clinical practice // *Current Opinion in Urology*. – 2016. – Т. 26. - №5. - С. 488–92. doi:10.1097/MOU.0000000000000320
30. Perdonà S., Bruzzese D., Ferro M., и др. / Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy // *Prostate*. - 2013. - №73. - С. 227–35. doi:10.1002/pros.22561
31. Yoo S., Kim J.K., Jeong I.G. / Multiparametric magnetic resonance imaging for prostate cancer: A review and update for urologists // *Korean Journal of Urology*. – 2015. – Т. 56. - №7. – С. 487–97. doi:10.4111/kju.2015.56.7.487
32. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., и др. / Ранняя диагностика рака предстательной железы // *Методические рекомендации № 19*. - 2015. – С. 20-37.
33. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J. и др. / EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 // *European Urology*. - 2014. - Т.65, №1. - С. 124–37. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.046

34. Corwin P. / PSA testing // *Journal of Primary Health Care*. - 2015. - №7 - С.351.
35. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б., и др. / Время до развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии – значимый предиктор клинической прогрессии, отдаленного метастазирования и раковоспецифической смертности // *Онкоурология*. – 2014. – Т. 10. - №3. – С. 59-63. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-3-59-63>
36. Thompson I.M., Valicenti R., Albertsen P.C., и др. / Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline // *American Urological Association*. - 2013. – Т. 190. - №2. С. 441–9. [doi:10.1016/j.juro.2013.05.032](https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.05.032)
37. Cole E., Margel D., Greenspan M., и др. / Is there a role for anterior zone sampling as part of saturation trans-rectal ultrasound guided prostate biopsy? // *BMC Urology*. - 2014. – Т. 14. - №34. – С. 2-6. [doi:10.1186/1471-2490-14-34](https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-34)
38. Gennisson J.L., Deffieux T., Fink M., и др. / Ultrasound elastography: Principles and techniques // *Diagnostic and Interventional Imaging*. - 2013. - №94. - С. 487–95. [doi:10.1016/j.diii.2013.01.022](https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.01.022)
39. Salomon G., Schiffmann J. / Real-time elastography for the detection of prostate cancer // *Current Urology Reports*. - 2014. – Т.15. - №3. – С.392. [doi:10.1007/s11934-013-0392-z](https://doi.org/10.1007/s11934-013-0392-z)
40. Ahmad S., Cao R., Varghese T., и др. / Transrectal quantitative shear wave elastography in the detection and characterisation of prostate cancer // *Surgical Endoscopy*. - 2013. - №27. - С. 3280–7. [doi:10.1007/s00464-013-2906-7](https://doi.org/10.1007/s00464-013-2906-7)
41. Зубарев А.В., Алферов С.М., Грибунов Ю.П., и др. / Возможности эластографии в комплексной ультразвуковой диагностике рака предстательной железы // *Медицинская визуализация*. - 2011. - №2. - С. 95–103.

42. Correas J.M., Tissier A.M., Khairoune A., и др. / Ultrasound elastography of the prostate: State of the art // *Diagnostic Interventional Imaging*. - 2013. - №94. - С. 551–60. doi:10.1016/j.diii.2013.01.017
43. De Visschere P.J.L., Vargas H.A., Ost P., и др. / Imaging treated prostate cancer // *Abdominal Imaging*. - 2013. – Т. 38. - №6. - С. 1431–46. doi:10.1007/s00261-013-9998-3
44. Manenti G., Nezzo M., Chegai F. и др. / DWI of prostate cancer: optimal b-value in clinical practice // *Prostate Cancer*. - 2014. - 868269. doi: 10.1155/2014/868269
45. Bourne R., Panagiotaki E. / Limitations and Prospects for Diffusion-Weighted MRI of the Prostate // *Diagnostics*. - 2016. – Т. 6. - №2. – С. 2-13. doi:10.3390/diagnostics6020021
46. Schimmöller L., Quentin M., Arsov C., и др. / MR-sequences for prostate cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy // *European Radiology*. - 2014. - №24 - С. 2582–9. doi:10.1007/s00330-014-3276-9
47. Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О. и др. / Роль мультипараметрической МРТ в выявлении и локализации раннего рака предстательной железы // *Онкоурология*. - 2013. - №4. - С. 25–36.
48. Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л., Носов А.К. и др. / Основы использования магнитно резонансной томографии при раке предстательной железы // *Лучевая диагностика и терапия*. - 2014. - №3. - С. 12–26. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
49. Röthke M., Blondin D., Schlemmer H-P., и др. / PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate // *Rofo*. - 2013. – Т. 185. - С.253–61. doi:10.1055/s-0032-1330270
50. Weinreb J.C., Barentsz J.O., Choyke P.L., и др. / PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2 // *European Urology*. - 2016. – Т. 69. - №1. - С. 16–40. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.052

51. Barrett T., Turkbey B., Choyke P.L. / PI-RADS version 2: What you need to know? // *Clinical Radiology*. - 2015. – Т. 70. - № 11. - С. 1165–76. doi:10.1016/j.crad.2015.06.093
52. Mcneal J.E. / The Zonal Anatomy of the Prostate // *Prostate*. - 1981. - Т. 2. - №1. – С. 35–49. doi:10.1055/s-2008-1075885
53. Steiger P., Thoeny H.C. / Prostate MRI based on PI-RADS version 2: How we review and report // *Cancer Imaging*. - 2016. - Т.16. - №9. – С. 1-9. doi:10.1186/s40644-016-0068-2
54. Мищенко А.В., Рубцова Н.А., Алексеев Б.Я. и др. / Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии предстательной железы согласно руководству PI-RADS v2 // *Онкоурология*. - 2016. - Т.12, №1. - С.81–9.
55. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., и др. / Ранняя диагностика рака предстательной железы // *Методические рекомендации № 19*. - 2015. – С. 20-37.
56. Ismail M.T., Gomella L.G. / Transrectal prostate biopsy // *Urologic Clinics of North America*. - 2013. – Т.40, №4. - С. 457–72. doi:10.1016/j.ucl.2013.07.012
57. Bjurlin M.A., Taneja S.S. / Standards for prostate biopsy // *Current Opinion in Urology*. - 2014. – Т. 24, №2. - С. 155–61. doi:10.1097/MOU.0000000000000031
58. Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., и др. / Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы) // *Онкоурология*. – 2013. - Т.9, №3. – С. 70-75. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-3-70-75>
59. Vaco E., Rud E., Eri L.M., и др. / A Randomized Controlled Trial to Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy // *European Urology*. - 2016. – Т.69, №1. – С. 149-56. doi:10.1016/j.eururo.2015.03.041

60. Filson C.P., Boer B., Curry J., и др. / Improvement in clinical TNM staging documentation within a prostate cancer quality improvement collaborative // *Urology*. - 2014. – Т. 83, №4. - С. 781–6. doi:10.1016/j.urology.2013.11.040
61. Pierorazio P.M., Walsh P.C., Partin A.W., и др. / Prognostic Gleason grade grouping: Data based on the modified Gleason scoring system // *BJU International*. - 2013. – Т.111, №5. - С. 753–60. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x
62. Капустин В.В., Громов А.И., Широкопад В.И. и др. / Трудности диагностики рака предстательной железы при его нетипичном «переднем» расположении (клиническое наблюдение) // *Радиология – практика*. - 2011. - №5. - С. 71–4.
63. Rastinehad A.R., Turkbey B., Salami S.S., и др. / Improving detection of clinically significant prostate cancer: Magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion guided prostate biopsy // *Journal of Urology*. - 2014. – Т.191, №6. - С. 1749–54. doi:10.1016/j.juro.2013.12.007
64. MM S., Rais-Bahrami S., Truong H., и др. / Magnetic resonance imaging/ultrasound-fusion biopsy significantly upgrades prostate cancer versus systematic 12-core transrectal ultrasound biopsy // *European Urology* - 2013. – Т. 64, №5. - С. 713–9.
65. Moore C.M., Robertson N.L., Arsanious N., и др. / Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: A systematic review // *European. Urology*. - 2013. – Т. 63, №1. - С. 125–40. doi:10.1016/j.eururo.2012.06.004
66. Overduin C.G., Fütterer J.J., Barentsz J.O. / MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: A systematic review of current clinical results // *Current Urology Reports*. - 2013. – Т. 14, №3. - С. 209–13. doi:10.1007/s11934-013-0323-z
67. Delongchamps N.B., Zerbib M. / Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: Comparison of magnetic resonance imaging-targeted

- and systematic biopsy for significant prostate cancer detection / *European Urology*. - 2012. – Т.61. - С. 622–3. doi:10.1016/j.eururo.2011.12.038
68. Eskew L.A., Bare R.L., McCullough D.L. / Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate // *Journal of Urology*. - 1997. – Т. 157, №1. - С.199-203. doi:10.1097/00005392-199701000-00059
69. Salami S.S., Ben-Levi E., Yaskiv O., и др. / In patients with a previous negative prostate biopsy and a suspicious lesion on magnetic resonance imaging, is a 12-core biopsy still necessary in addition to a targeted biopsy? // *BJU International*. - 2015. – Т. 115, №4. - С. 562–70. doi:10.1111/bju.12938
70. Sonn G.A., Chang E., Natarajan S., и др. / Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen // *European Urology*. - 2014. - Т. 65, №4. - С. 809–15. doi:10.1016/j.eururo.2013.03.025
71. Abraham N.E., Mendhiratta N., Taneja S.S. / Patterns of repeat prostate biopsy in contemporary clinical practice // *Journal of Urology*. - 2015. – Т. 193, №4. - С. 1178–84. doi:10.1016/j.juro.2014.10.084
72. Hambrock T., Hoeks C., Hulsbergen-Van De Kaa C., и др. / 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 // *European Urology* - 2012. – Т. 61, №1. - С. 177–84. doi:10.1016/j.eururo.2011.08.042
73. Puech P., Rouvière O., Renard-Penna R., и др. / Prostate cancer diagnosis: Multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy-prospective multicenter study // *Journal of Urology*. - 2013. – Т. 268, №2. doi:10.1016/j.juro.2013.07.081
74. Kaufmann S., Kruck S., Kramer U., и др. / Direct comparison of targeted MRI-guided biopsy with systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in

- patients with previous negative prostate biopsies // *Urology International*. - 2015. – Т.94, №3. - С. 319–25. doi:10.1159/000365397
75. Kim C.K. / Magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy: Present and future // *Korean Journal of Radiology*. - 2015. – Т. 16, №1. - С. 90–8. doi:10.3348/kjr.2015.16.1.90
76. Padhani A.R., Weinreb J., Rosenkrantz A.B., и др. / Prostate Imaging-Reporting and Data System Steering Committee: PI-RADS v2 Status Update and Future Directions // *European Urology*. - 2018. - Режим доступа: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(18\)30424-X/abstract](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(18)30424-X/abstract) (дата обновления 21.09.2018) doi:10.1016/j.eururo.2018.05.035
77. Venderink W., van Luijtelaar A., Bomers J.G.R., и др. / Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer // *European Urology*. – 2018. - Т. 73, № 3. – С. 353–60. doi:10.1016/j.eururo.2017.02.021
78. Cheng L., Montironi R., Bostwick D.G., и др. / Staging of prostate cancer. *Histopathology* // - 2012. – Т. 60, №1. - С. 87–117. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.04025.x
79. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J., и др. / Prostate Cancer, Version 2. 2014 Clinical Practice Guidelines in Oncology // - 2014. Режим доступа: <http://www.cus.cz/wp-content/uploads/2012/10/NCCN-C61-2014.pdf> (дата обновления 21.09.2018).
80. Filson C.P., Boer B., Curry J., и др. / Improvement in clinical TNM staging documentation within a prostate cancer quality improvement collaborative // *Urology*. - 2014. – Т. 83, №4. - С. 781–6. doi:10.1016/j.urology.2013.11.040
81. Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R., и др. / ESUR prostate MR guidelines 2012 // *European Radiology*. - 2012. – Т.22, №4. - С. 746–57. doi:10.1007/s00330-011-2377-y

82. Barentsz J.O., Weinreb J.C., Verma S., и др. / Synopsis of the PI-RADS v2 Guidelines for Multiparametric Prostate Magnetic Resonance Imaging and Recommendations for Use / *European Urology*. - 2016. – Т.69, №1. - С. 41–9. doi:10.1016/j.eururo.2015.08.038
83. Мищенко А.В., Дубицкий Д.Л., Носов А.К. и др. / Основы использования магнитно резонансной томографии при раке предстательной железы // *Лучевая диагностика и терапия*. - 2014. - №3. - С. 12–26. doi:10.1017/cbo9781107415324.004
84. Han M., Partin A.W., Zahurak M., и др. / Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer // *Journal of Urology*. – 2003. – Т. 169, №2, - С. 517–23. doi:10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7
85. Shukla-Dave A., Hricak H., Scardino P.T. / Imaging low-risk prostate cancer // *Current Opinion in Urology*. – 2008. – Т. 18, №1. – С. 78–86. doi:10.1097/MOU.0b013e3282f13adc
86. Казымов А.Т., Исаев И.Г., Али-заде А.М., и др. / Оценка степени местной распространенности рака предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии и клинических прогностических факторов // *Онкоурология*. – 2015. - Т. 11, №2. – С. 55-60. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-2-55-60>
87. Lee H., Kim C.K., Park B.K., и др. / Accuracy of preoperative multiparametric magnetic resonance imaging for prediction of unfavorable pathology in patients with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy // *World Journal of Urology*. – 2017. Т. 35, №6. – С. 929-934. doi:10.1007/s00345-016-1948-6
88. Eastham J.A., Schaeffer E.M. / *Radical prostatectomy: Surgical perspectives* // - Switzerland: Springer, 2014. doi:10.1007/978-1-4614-8693-0
89. Ogaya-Pinies G., Mouraviev V., Ganapathi H., и др. / Technical innovations to optimize early return of erectile function: Urinary continence

- and sexual function after robotic radical prostatectomy // Razdan S. - Switzerland: Springer, 2016.- С. 83–99. doi:10.1007/978-3-319-39448-0_6
90. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. / *Онкология: Учебник* // Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
91. Park B.H., Jeon H.G., Jeong B.C., и др. / Influence of magnetic resonance imaging in the decision to preserve or resect neurovascular bundles at robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy // *Journal of Urology*. – 2014. – Т. 192, №1. - С. 82–8. doi:10.1016/j.juro.2014.01.005
92. Crawford E.D., Higano C.S., Shore N.D., и др. / Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies // *Journal of Urology*. - 2015. – Т. 194, №6. – С. 1537-47. doi:10.1016/j.juro.2015.06.106
93. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M., и др. / Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer // *Cell*. - 2015. - Т. 161, №5. – С. 1215-1258. doi:10.1016/j.cell.2015.05.001
94. Özdemir B.C., Hensel J., Secondini C., и др. / The molecular signature of the stroma response in prostate cancer-induced osteoblastic bone metastasis highlights expansion of hematopoietic and prostate epithelial stem cell niches // *Public Library of Science*. - 2014. - Т. 9, №12. doi:10.1371/journal.pone.0114530
95. Ceci F., Castellucci P., Graziani T., и др. / ¹¹C-Choline PET/CT Identifies Osteoblastic and Osteolytic Lesions in Patients with Metastatic Prostate Cancer // *Clinical Nuclear Medicine*. - 2015. – Т. 40, №5. - С. 265–70. doi:10.1097/RLU.0000000000000783
96. Littooij A.S., Kwee T.C., Barber I., и др. / Whole-body MRI for initial staging of paediatric lymphoma: Prospective comparison to an FDG-PET/CT-based reference standard // *European Radiology*. - 2014. – Т. 24, №5. - С. 1153–65. doi:10.1007/s00330-014-3114-0
97. Сергеев Н.И., Котляров П.М., Солодкий В.А. / Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике метастатического поражения

- позвоночника и костей таза // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - Т.6, №54. - С. 68–72.
98. Eiber M., Holzapfel K., Ganter C., и др. / Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: Technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI // Journal of Magnetic Resonance Imaging. - 2011. – Т.33, №5. - С. 1160–70. doi:10.1002/jmri.22542
99. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., и др. / EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent // European Urology. - 2017. – Т. 71, №4. - С. 618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003
100. Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Михайлов А.М., и др. / ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторхолином в режиме двухэтапного сканирования при биохимических рецидивах рака предстательной железы // Онкоурология. - 2015. - Т.11, №2. - С. 46-54. DOI: 10.17650/1726-9776-2015- 11-2-46-54
101. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M., и др. / Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy // Journal of Nuclear Medicine. - 2015. – Т. 56, №5. - С. 668–74. doi:10.2967/jnumed.115.154153
102. Sooriakumaran P., Nyberg T., Akre O., и др. / Comparative effectiveness of radical prostatectomy and radiotherapy in prostate cancer: observational study of mortality outcomes // BMJ. - 2014. - №348. doi:10.1136/bmj.g1502
103. Dal Pra A., Panje C., Zilli T., и др. / Salvage radiotherapy for macroscopic local recurrences after radical prostatectomy: A national survey on patterns of practice // Strahlentherapie und Onkologie / Strahlentherapie und Onkologie. - 2017. – Т. 194, №1. – С. 9-16. doi:10.1007/s00066-017-1172-3
104. Ахвердиева Г.И., Панов В.О., Тюрин И.Е. и др. / Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в

- диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии // Онкоурология. - 2015. -Т.11, №4. - С. 72–80.
105. Presles B., Fargier-Voiron M., Biston M.C., и др. / Semiautomatic registration of 3D transabdominal ultrasound images for patient repositioning during postprostatectomy radiotherapy // *Medical Physics Journal*. - 2014. – Т. 41, № 12. doi:10.1118/1.4901642
106. Ткачев С.И., Матвеев В.Б., Булычкин П.В. / «Спасительная» лучевая терапия после радикальной простатэктомии с использованием последних достижений в радиационной онкологии // *Российский онкологический журнал*. – 2016. – Т. 1-2, №21. – С. 28 – 31.
107. Song C., Kang H-C., Kim J-S., и др. / Elective pelvic versus prostate bed-only salvage radiotherapy following radical prostatectomy // *Strahlentherapie und Onkologie*. - 2015. – Т. 191, № 10. - С. 801–9. doi:10.1007/s00066-015-0872-9
108. Bernard J.R., Buskirk S.J., Heckman M.G., и др. / Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-Specific Antigen Levels After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Dose-Response Analysis // *International Journal of Radiation Oncology*. – 2010, - Т. 76, №3. – С. 735–40. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.02.049
109. Siegmann A., Bottke D., Faehndrich J., и др. / Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: Results of a retrospective study // *Strahlentherapie und Onkologie*. - 2011. – Т.187, №8. - С. 467–72. doi:10.1007/s00066-011-2229-3
110. Pepe P., Garufi A., Priolo G., и др. / Accuracy of pelvic multiparametric MRI in diagnosing local recurrence following radical prostatectomy. Case report and revision of the literature // *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. – 2015. – Т. 87, №4. doi:10.4081/aiua.2015.4.335
111. Couñago F., Recio M., Maldonado A., и др. / Evaluation of tumor

- recurrences after radical prostatectomy using 18F-Choline PET/CT and 3T multiparametric MRI without endorectal coil: A single center experience // *Cancer Imaging*. - 2016. – Т.16, № 42. – С. 1-10. doi:10.1186/s40644-016-0099-8
112. Yu T., Meng N., Chi D., и др. / Diagnostic Value of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Detecting Residual or Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Pooled Analysis of 12 Individual Studies // *Cell Biochemistry and Biophysics*. - 2015. - Т.72, №3. - С. 687–94. doi:10.1007/s12013-015-0519-6
113. Barchetti F., Panebianco V. / Multiparametric MRI for recurrent prostate cancer post radical prostatectomy and postradiation therapy // *BioMed Research International*. - 2014. doi:10.1155/2014/316272
114. Sabo R., Boone E. / *Statistical Research Methods* // Sabo R., Boone E. – New York: Springer-Verlag, 2013.
115. Bewick V., Cheek L., Ball J. / Statistics review 14: Logistic regression // *Critical Care*. - 2005. - Т. 9, №1. – С. 112-118. doi:10.1186/cc3045
116. Fütterer J.J., Moche M., Busse H., и др. / In-bore MR-guided biopsy systems and utility of PI-RADS // *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. - 2016. - Т. 25, №3. - С. 119–23. doi:10.1097/RMR.0000000000000090
117. Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Нюшко К.М., и др. / Интермиттирующая гормональная терапия препаратом элигард у больных раком предстательной железы // *Онкоурология*. – 2014. Т.10, №1. – С. 69-75. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-1-69-75>
118. Kapoor J., Namdarian B., Pedersen J., и др. / Extraprostatic extension into periprostatic fat is a more important determinant of prostate cancer recurrence than an invasive phenotype // *Journal of Urology*. - 2013. – Т. 190, №6. - С. 2061–6. doi:10.1016/j.juro.2013.06.050
119. Russo J.K., Laszewski M., Rodacker M., и др. / Margin details matter: The prognostic significance of pseudocapsule invasion at the site of involved margin in prostatectomy specimens // *Urologic Oncology: Seminars and*

- Original Investigations. - 2015. – Т. 33, №9. - С.383.e1-383.e7.
doi:10.1016/j.urolonc.2015.05.022
120. G.Villers / Prostate cancer staging: материалы научно-практической конференции ESUR 2017 // 15.09.2017. Сопот. Польша. 2017. Режим доступа:http://www.esur.org/fileadmin/content/user_upload/Final_program_esur2017.pdf Дата обращения 21.09.2018.
121. Somford D.M., Hamoen E.H., Futterer J.J., и др. / The Predictive Value of Endorectal 3 Tesla Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Extraprostatic Extension in Patients with Low, Intermediate and High Risk Prostate Cancer // Journal of Urology. - 2013. – Т. 190, №5. - С. 1728–34. doi:10.1016/j.juro.2013.05.021
122. Hoeks CMA., Schouten M.G., Bomers JGR., и др. / Three-tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: Detection of clinically significant prostate cancers // European Urology. - 2012. – Т. 62, №5. - С. 902–9. doi:10.1016/j.eururo.2012.01.047
123. Kiss B., Thoeny H.C., Studer U.E / Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer // Urology. - 2016. – Т. 96. – С. 1-6. doi:10.1016/j.urology.2016.02.014
124. Thoeny H.C., Froehlich J.M., Triantafyllou M., и др. / Metastases in Normal-sized Pelvic Lymph Nodes: Detection with Diffusion-weighted MR Imaging // Radiology. - 2014. – Т. 273, №1. - С.125–35. doi:10.1148/radiol.14132921
125. Rosenkrantz A.B., Verma S., Choyke P., и др. / Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR // Journal of Urology. - 2016. – Т. 196, №6. - С. 1613–8. doi:10.1016/j.juro.2016.06.079
126. Kitajima K., Murphy R.C., Nathan M.A., и др. / Detection of Recurrent

Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Comparison of 11C-Choline PET/CT with Pelvic Multiparametric MR Imaging with Endorectal Coil // Journal of Nuclear Medicine. – 2014. – Т. 55, №2. – С. 223–32. doi:10.2967/jnumed.113.123018

127. Шимановский Н.Л., Наполов Ю.К. / Применение магнитно-резонансной визуализации с контрастным усилением для диагностики заболеваний мочевыделительной системы. I. Диагностика морфологических и функциональных нарушений. Магнитно-резонансная ангиография почек // Урология. - 2006. - № 6. - С. 93-95.
128. Харламов В.Г., Кулаков В.Н., Липенгольц А.А., и др. / Стабильность гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств в присутствии ионов цинка и кальция в различных средах // Вестник российского государственного медицинского университета. - 2016. - № 1. - С. 73-78.
129. Панов В.О., Шимановский Н.Л. / Диагностическая эффективность и безопасность макроциклических гадолиний-содержащих магнитно-резонансных контрастных средств // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2017. – Т. 98. - № 3. - С. 159-166.