

На правах рукописи

Коссов Филипп Андреевич

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

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

- доктор медицинских наук, профессор **Тюрин Игорь Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Громов Александр Игоревич – доктор медицинский наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики, профессор кафедры

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор медицинский наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, отдел лучевой диагностики, заведующая отделом лучевой диагностики

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» апреля 2019 г. в 14:30 на заседании диссертационного совета Д 208.081.01. на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. и на сайте: www.mcrf.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных неопластических заболеваний мужского населения во всем мире [Головачев С.В. и др. 2015]. В связи с этим, своевременная и точная дооперационная диагностика РПЖ, подтвержденная гистологически, представляется весьма актуальной задачей.

Не менее важной проблемой является оценка степени местной распространенности РПЖ, которая и определяет выбор между радиальной простатэктомией (РПЭ) и дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), гормональным лечением [Dianat S.S. и др., 2014]. В первую очередь, это связано с тем, что с увеличением степени экстракапсулярного распространения РПЖ возрастает риск развития локо-регионарных рецидивов после проведенного радикального хирургического лечения [Punnen S. и др., 2013]. Чувствительность рутинных методик диагностики (КТ, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), рутинной МРТ) не позволяет надежно оценить степень распространенности опухолевого процесса. Применение технологии мультипараметрической МРТ (мпМРТ) более надежно стратифицирует группы пациентов при выборе тактики радикальных методик лечения (РПЭ и ДЛТ) [Ingimarsson J.P. и др., 2015].

Развитие маркерного или биохимического рецидива (БХР) РПЖ после проведенного радикального хирургического лечения возникает до 40% случаев [Pezago C. И др., 2014]. Дистанционная лучевая терапия является методом выбора в лечении данной категории пациентов. 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, даже при низких значениях простат-специфического агента (ПСА) [Amzalag G. и др., 2016].

В современной периодической печати критерии оценки выхода РПЖ за пределы псевдокапсулы предстательной железы (ПЖ), целесообразность

применения прицельной биопсии ПЖ и оценка наличия клинического рецидива РПЖ после проведенного хирургического лечения требуют дальнейшего уточнения и изучения. В доступной нам литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные использованию комплексных подходов МРТ в выявлении первичного РПЖ, ограниченное число публикаций по прицельной биопсии ПЖ, и лишь единичные работы, посвященные клиническому рецидиву РПЖ.

Таким образом, своевременная и точная оценка местной распространенности РПЖ, первичная диагностика и выявление клинического рецидива заболевания после радикального хирургического лечения безусловно актуальны, так как является необходимым условием оказания своевременной и адекватной медицинской помощи мужскому населению, что позволяет улучшить качество жизни и сократить показатели смертности при данном заболевании.

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 фьюжен-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 предстательной железы после проведенного радикального хирургического лечения 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 предстательной железы после проведенной радикальной простатэктомии.

Установлено, что применение мпМРТ при топометрической подготовке к дистанционной лучевой терапии 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 лучевой терапии, помогает более точно определить предполагаемую зону лучевого воздействия с целью подведения на область клинического рецидива 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 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-взвешенные изображения.

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

Доминантной последовательностью мпМРТ при выявлении клинического рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии являлась 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 по средством использования мпМРТ.

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-взвешенные изображения.

3. Методика мультипараметрической МРТ (мпМРТ) 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: 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.); 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.) и др.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и АО Европейский Медицинский Центр 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, а также пациенты с биохимическим рецидивом РПЖ после проведенного радикального хирургического лечения.

В итоге, 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. 1):

- 1) 112 пациентов с гистологически-верифицированным РПЖ до мпМРТ;
- 2) 33 пациента с подозрением на РПЖ;
- 3) 89 пациентов с биохимическим рецидивом - подозрением на местный рецидив РПЖ, которым планируется проведение лучевой терапии.



Рисунок 1. Распределение пациентов РПЖ, включенных в исследование по группам.

Оборудование и методики выполнения мпМРТ органов малого таза у мужчин

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 с построением ИКД-карт; T1 ВИ в 3D VIBE с высоким разрешением до- и после внутривенного введения водорастворимого внеклеточного МР-контрастного средства (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 до 3,5 минут.

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 предстательной железы.

Протокол обследования пациентов с биохимическим рецидивом после проведенного радикального 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 гормонолучевой терапии; 5) проведение контрольного мпМРТ малого таза через 6 месяцев после ДЛТ для оценки эффективности проведенного лечения.

У 44 пациентов при диагностике клинического рецидива РПЖ отдельно были проанализированы данные ДМРТКУ с внутривенным введением различных МРКС в стандартной дозе: 1) 9 пациентов, которым проводилось в/в введение гадодиамида (Омнискан[®], GE HealthCare, США); 2) 9 пациентов проводилось в/в введение гадоверсетамида (Оптимарк[®], Mallinckrodt chemical, США); 3) 26 пациентов которым проводилось в/в введение гадобутрола (Гадовист[®], Bayer, ФРГ).

В I группе сравнивалась диагностическая эффективность МРТ в оценке местной распространенности РПЖ в сравнении с результатами постоперационного патоморфологического исследования.

Во II группе - результаты прицельной биопсии из узловых образований, подозрительных на РПЖ, выявленных по данным мпМРТ и данные

стандартной биопсии ПЖ.

В III группе анализ данных проводился путем сравнения результатов уровня маркера ПСА до проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и спустя 6 месяцев после ДЛТ.

Достоверность данных оценивали по: U-критерию 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.

Результаты собственных исследований

Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической эффективности мпМРТ как в выявлении локализованных форм РПЖ, так и в оценке местно-распространенности процесса. Сравнительные данные анализа диагностической эффективности мпМРТ в выявлении местно-распространенных форм РПЖ, показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогнозирования положительного (ПОР) и отрицательного (ППР) результатов мпМРТ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогнозирования положительного (ППР) и отрицательного (ПОР) результатов, по отношению к экстракапсулярному распространению на основе 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 экстракапсулярно-го 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

Результаты оценки экстракапсулярного распространения по данным мпМРТ

Всего оценивали 78 очагов, расположенных вблизи псевдокапсуле ПЖ. По результатам анализа каждого из очагов определяли: есть или нет прорастание псевдокапсулы ПЖ. Стадирование и определение факта наличия или отсутствия прорастания псевдокапсулы ПЖ производили по совокупности данных мпМРТ и гибридных изображений, полученных путем наложения ДВИ и T2 ВИ. Для каждого из этих очагов производилась верификация наличия или отсутствия прорастания за пределы псевдокапсулы ПЖ по данным постоперационного патоморфологического исследования.

Производилась оценка каждого из методов мпМРТ (T2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ и совмещенных изображений T2 ВИ+ДВИ) в выявлении прорастания псевдокапсулы ПЖ по отдельности с помощью U-критерия Манна–Уитни. Было выявлено, что нулевая гипотеза отклоняется (с уровнем значимости $p < 0,001$) для всех этих типов изображений (T2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, T2 ВИ+ДВИ), т.е. они обладают статистически достоверным различием между собой по всем изучаемым параметрам.

Полученная оценка методов с помощью построения ROC-кривых отображала чувствительность и специфичность для различных типов МРТ изображений в диагностике экстракапсулярного распространения по отдельности (таб.3, рис.2), площадь под кривой (таблица 2) - отражает оценку каждого из используемых изображений по отдельности в выявлении прорастания за пределы псевдокапсулы ПЖ.

Таблица 2. Количественные результаты анализа «площади под кривой» используемых изображений (T2ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, T2ВИ+ДВИ) по отдельности.

Параметр	Площадь под кривой (AUC)
T2ВИ	0,893
ДВИ	0,935
ДМРТКУ	0,765
T2ВИ+ДВИ	0,912

Таблица 3. 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

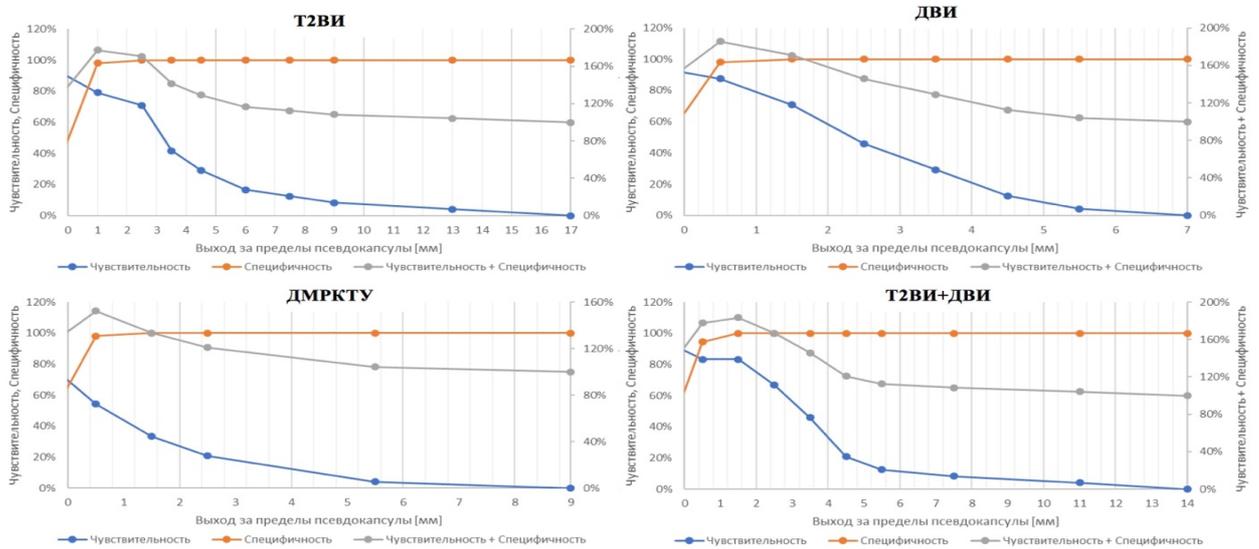


Рисунок 2. Результаты чувствительности, специфичности и их суммарного значения (чувствительность + специфичность) каждой из исследуемых методик (Т2 ВИ, ДВИ, ДМРТКУ, Т2 ВИ+ДВИ) в оценке глубины выхода опухолевого процесса за пределы псевдокапсулы предстательной железы в мм по данным ROC-кривых.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что наилучшие результаты в дифференциации «нет» или «есть» распространение РПЖ за ее пределы псевдокапсулы предстательной железы, для разных типов изображений, позволяют выстроить их в следующем порядке, в котором надежность выявления прорастания убывает: ДВИ, ДВИ + Т2 ВИ, Т2 ВИ, ДМРТКУ.

С помощью бинарной логистической регрессии была найдена максимальная чувствительность и специфичность «обученной» модели на основе анализируемых изображений (Т2 ВИ, ДВИ, ДМРКТУ, Т2 ВИ+ДВИ), а также оценён вклад каждого из них по отдельности. Созданная модель полностью удовлетворяет условиям существования: модель значима ($p < 0,001$) и R^2 Нэйджелкерка равен 0,87. Как видно из таблицы 3 наибольший вклад в созданную модель также вносят ДВИ. Площадь под кривой (AUC) (таб. 2) для классификации по группам с прорастанием/без прорастания за пределы псевдокапсулы ПЖ с использованием данной модели составила 0,935, что больше, чем при использовании любой другой методики по отдельности.

Таким образом, наилучшими показателями чувствительности и специфичности, а также их суммарного значения, в диагностике экстракапсулярного распространения опухоли за пределы псевдокапсулы ПЖ обладают диффузионно-взвешенные изображения, которые по данным модели на основе бинарной логистической регрессии, позволяют выявлять инвазии минимальной глубины (более 0,5 мм) с максимальными значениями чувствительности и специфичности.

Данные таблицы 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) при анализе изображений на основе мпМРТ, как в специфичности определения наличия выхода процесса за пределы псевдокапсулы ПЖ, так и при достоверном отрицании наличия такой инвазии. Таким образом, мпМРТ является надежным методом исключения выхода РПЖ за пределы псевдокапсулы ПЖ.

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 также вносят диффузионно-взвешенные изображения.

Таблица 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.

Результаты применение прицельной МРТ/УЗИ фьюжен биопсии

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 градациями по системе отчетности PI-RADS v.2 показали статистически достоверную корреляцию с результатами прицельной биопсии ($p < 0.02$, коэффициент корреляции 0,7).

Сравнительные результаты гистологического материала, полученного при выполнении прицельной и стандартной биопсий ПЖ показаны в таблице 5. По результатам регрессионного анализа точность выявления рака высокого риска при прицельной биопсии оказалось выше в сравнении со стандартной биопсией ($p < 0.0001$).

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.

Таблица 5. 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	Прицельная биопсия	Стандартная биопсия
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%

Результаты мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в персонализации «спасительной» лучевой терапии у больных с рецидивом рака предстательной железы

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, выявленного при мпМРТ, показало более прогрессивное падение ПСА в сравнении со стандартной схемой ДЛТ (критерий МакНемарра, $p < 0,03$).

Отдельно были проанализированы результаты динамического контрастного усиления у 44 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ. По данным созданной модели множественной линейной регрессии площадь субстрата клинического рецидива коррелирует с уровнем ПСА ($R=0,74$; $p < 0,0008$) вне зависимости от типа введенного МР-контрастного средства. Достоверной разницы между ходом и параметрами кривых зависимости изменения сигнала при проведении динамического контрастного усиления после в/в введения гадодиамида и гадоверсидамида выявлено не было ($p > 0,07$), что позволяет объединить данные этих пациентов в единую группу в 18 человек.

Выявлена статистически достоверная зависимость ($p < 0,018$) изменения сигнала при проведении динамического контрастного усиления после в/в

введения МР-контрастных средств от площади субстрата клинического рецидива РПЖ и исходной концентрации вводимого МР-контрастного средства между макроциклическим гадобутролом и линейными гадодамидами и гадоверсетамидами: при площади субстрата клинического рецидива менее 8 мм интенсивность сигнала при динамическом контрастном усилении 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 $p < 0,02$, рисунок 3). При площади субстрата клинического рецидива более 8 мм - статистически достоверных отличий в интенсивности накопления всех использованных МР-контрастных средства найдено не было (критерий Манна-Уитни $p = 0,19$, рис. 4).

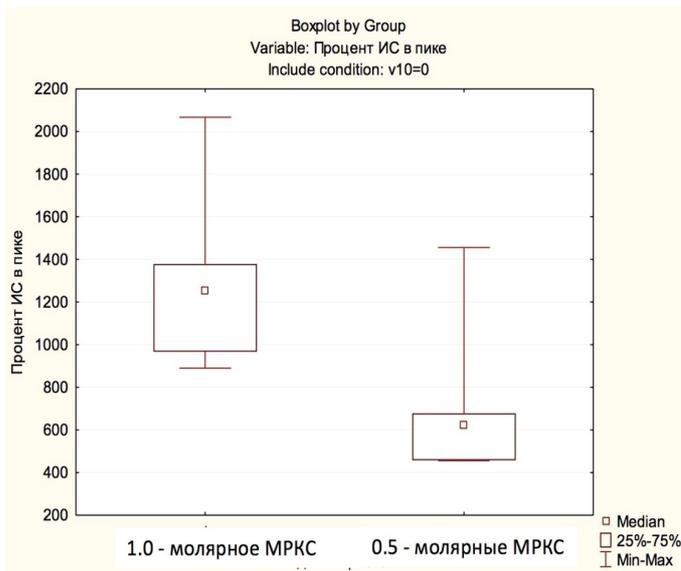


Рисунок 3. Изменение интенсивности сигнала (ИС) в процентах при динамической МРТ с контрастным усилением после в/в введения гадобутрола (1.0 молярное контрастное средство) и объединённой группе после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (0.5 молярное контрастное средство) при площади клинического рецидива менее 8 мм².

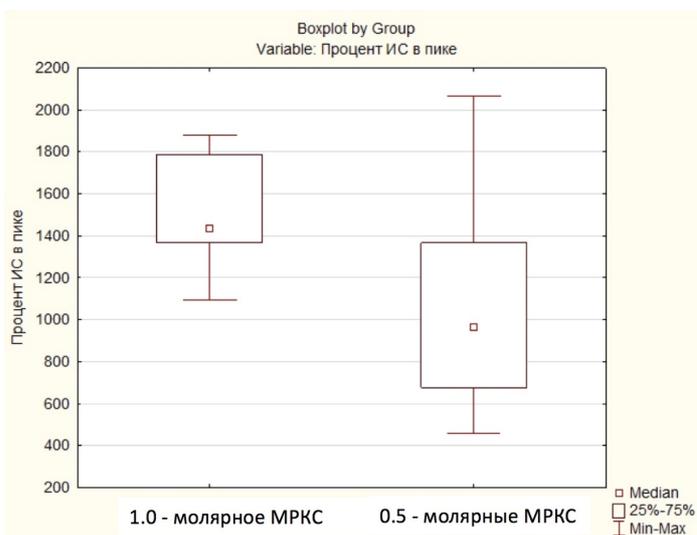


Рисунок 4. Изменение интенсивности сигнала (ИС) в процентах при динамической МРТ с контрастным усилением после в/в введения гадобутрола (1.0 молярное контрастное средство) и объединённой группе после в/в введения гадодиамида и гадоверсетамида (0.5 молярное контрастное средство) при площади клинического рецидива более 8 мм².

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

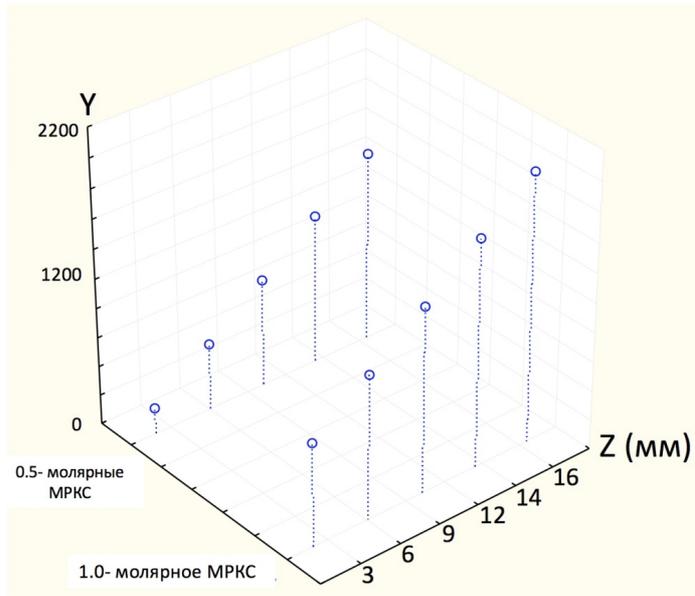


Рисунок 5. Зависимость размера субстрата клинического рецидива от амплитуды изменения сигнала (в %) при динамической МРТ с контрастным усилением для объединенной группы с в/в введением гадодиамида и гадоверсетамида (0,5 молярное МРКС) и группы с в/в введением гадобутрола (1,0 молярное МР-контрастного средства).

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 диффузионно-взвешенные изображения позволяют достоверно диагностировать распространение рака предстательной железы за пределы псевдокапсулы, начиная с 0,5 мм.

3. Данные мультипараметрической МРТ имеет большое значение при выполнении прицельной МРТ/УЗИ фьюжен-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 фьюжен-биопсии в выявлении клинически значимого рака предстательной железы.

4. Прицельная МРТ/УЗИ фьюжен-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 рака предстательной железы (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 изображения 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 макроциклического МР-контрастного средства (гадобутрол) в концентрации 1,0 ммоль, так как это повышает чувствительность выявления клинического рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы / Ф.А. Коссов, В.А. Черняев, Г.И. Ахвердиева, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин, В.О. Панов, Ю.В. Буйденко, В.Б. Матвеев, И.Е. Тюрин // Онкоурология. -2017. –Т.13, №1. – С. 122-133. Импакт-фактор РИНЦ: 0,507; 11/1,2.
2. Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы / Ф.А. Коссов, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин, Е.О. Баранова, М.А. Шориков, В.О. Панов, И.Е. Тюрин, В.Б. Матвеев, Н.А. Григорьев, Б.И. Долгушин // Онкоурология. - 2017. –Т.13, №3. – С. 61-70. Импакт-фактор РИНЦ: 0,507; 9/0,9.
3. Современные возможности МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике рака предстательной железы / И.И. Абдуллин, Ф.А. Коссов, Б.Ш. Камолов, О.С. Орлов, Е.О. Баранова, Н.А. Григорьев, В.О. Панов, И.Е. Тюрин, Б.И. Долгушин // Вопросы андрологии и урологии. – 2017. –Т.5, №2. – С. 37-44. 7/0,7.
4. Современные возможности лучевой диагностики рака предстательной железы / Ф.А. Коссов, Б.П. Олимов, Г.И. Ахвердиева, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин, В.О. Панов, Е.В. Тарачкова, И.Е. Тюрин, Ю.В. Буйденко // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2017. –Т.98, №6. – С. 327-36. Импакт-фактор: 0,290; 9/1.

5. Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / С.И. Ткачев, П.В. Булычкин, В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко, В.О. Панов, Ф.А. Коссов, Г.И. Ахвердиева // Онкоурология. - 2018. – Т. 14, №1. – С. 100-106 Импакт-фактор РИНЦ: 0,507; 6/0,85.
6. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в персонализации «спасительной» лучевой терапии у больных с рецидивом рака предстательной железы / Ф.А. Коссов Ф.А., П.В. Булычкин, Б.П. Олимов, В.О. Панов, С.И. Ткачев, Ю.В. Буйденко, Н.Л. Шимановский, М.А. Шориков, И.Е. Тюрин, Б.И. Долгушин // Вестник рентгенологии и радиологии. – Т. 88, №2. – С. 91-100. Импакт-фактор: 0,290; 8/0,8.
7. Роль МРТ с контрастным усилением при мультипараметрической МРТ в оптимизации лучевой терапии рецидивирующего рака предстательной железы / Ф.А. Коссов, П.В. Булычкин, Б.П. Олимов, В.О. Панов, С.И. Ткачев, Ю.В. Буйденко, И.Е. Тюрин, Б.И. Долгушин, Н.Л. Шимановский // Российский медицинский журнал. – 2018. - №3. – С.135-141. Импакт-фактор: 0,509; 6/0,66.
8. Оценка местной распространенности (Т-стадии) рака предстательной железы по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии: мультицентровое исследование / И.И. Абдуллин, Ф.А. Коссов Б.Ш., Камолов, В.В. Капустин, Н.А. Григорьев, И.Л. Губский, В.А. Черняев, В.О. Панов, Ю.В. Буйденко, В.Б. Матвеев // Урология. – 2018. - №4. – С. 100-106. Импакт-фактор: 0,617; 6/0,6.
9. Первый опыт применения МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике рака предстательной железы / Ф.А. Коссов, Б.Ш. Камолов, И.И. Абдуллин, Б.П. Олимов, О.С. Орлов, В.О. Панов, Ю.В. Буйденко, И.Е., Б.И. Долгушин, И.Е. Тюрин // Онкологический журнал. – 2018. –Т.1, №1. – С. 67-72.
10. Прицельная fusion-биопсия в рутинной клинической практике / И.И. Абдуллин, Ф.А. Коссов, Б.Ш. Камолов, Е.О. Баранова, В.В. Капустин, В.О. Панов // Сборник материалов II Национальный конгресс «Онкология репродуктивный органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 2017. - С.62.
11. Первые результаты применения fusion-биопсии в диагностике рака предстательной железы / Ф.А. Коссов, И.И. Абдуллин, Б.Ш. Камолов, Е.О. Баранова, В.В. Капустин, В.О. Панов // Сборник научных работ: III Петербургского Международного Онкологического Форума «Белые ночи». Санкт-Петербург. 2017. - С.153
12. Мультипараметрическая магнитно-резонансной томография в оценке местной распространенности (Т-стадии) рака предстательной железы: мультицентровое исследование / Ф.А. Коссов, В.В. Капустин, И.И. Абдуллин Б.Ш. Камолов, Б.П. Олимов, В.А. Черняев, В.О. Панов, Ю.В. Буйденко В.Б., Матвеев В.Б., И.Е. Тюрин.
13. F. Kossov, J. Suraeva, G. Hagverdiyeva, E. Tarachkova, I. Gubskiy, V. Panov, M. Dolgushin, I. Tyurin / Diagnostic of the prostate cancer recurrence in patients after radical prostatectomy by multiparametric MRI vs PET/CT [Electronic resource] // European Cancer Congress (ECCO) 2017 [Official website]. www.eccocongress.org. (accessed: 27-30.01.2017)

14. **F. Kossov**, J. Suraeva, G. Hagverdiyeva, E. Tarachkova, I. Gubskiy, V. Panov, M. Dolgushin, I. Tyurin / The multiparametric MRI for recurrent prostate cancer diagnosis in patients after radical prostatectomy vs PET/CT [Electronic resource] // European Congress of Radiology (ECR) 2017 [Official website]. www.myesr.org. (accessed: 01-05.03.2017)
15. **F. Kossov**, I. Abdullin, B. Kamolov, V. Kapustin, V. Panov, I. Tyurin, M. Shorikov / Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound biopsy versus MR/US fusion biopsy [Electronic resource] // 24rd European Symposium on Urogenital Radiology September (ESUR) 2017 [Official website]. www.esur2017.viamedica.pl (accessed: 14-17.09.2017)
16. **F. Kossov**, E.O. Baranova, I.I. Abdullin, B. Sh. Kamolov, V.O. Panov, I.E. Tyurin. / Target fusion-biopsy in prostate cancer diagnostics // The European Forum for MR research and clinical practice Education 2017, Official website]. www.esmrm.org (accessed: 01-03.10.2017)
17. **F. Kossov**, P. Bulychkin, D. Romanov, M.A. Shorikov, E. Tarachkova, V. Panov, S. Tkachev, B. Dolgushin, G. Hagverdiyeva / Could mpMRI really improve the detection of clinical recurrence of prostate cancer with low PSA value and efficacy of radiation treatment? [Electronic resource] // European Congress of Radiology (ECR) 2018 [Official website]. www.myesr.org. (accessed: 28.02-04.03.2018)
18. **F. Kossov**, I.I. Abdullin, B. Kamolov, B. Olimov, O. Orlov, V. Panov, I. Tyurin, E. Fedorenko, V. Kapustin / The accuracy of MRI/TRUS fusion biopsy in detection of high-risk prostate cancer vs random biopsies: advertisement or necessary innovation? [Electronic resource] // European Congress of Radiology (ECR) 2018 [Official website]. www.myesr.org. (accessed: 28.02-04.03.2018).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БХР – биохимический рецидив
 ДВИ - диффузионно-взвешенные изображения
 ДМРТКУ - динамическая МРТ с контрастным усилением
 ДЛТ- дистанционная лучевая терапия
 ИКД - измеряемый коэффициент диффузии (карта)
 КР – клинический рецидив
 КТ – компьютерная томография
 mpМРТ - мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
 МРКС - магнитно-резонансное контрастное средство
 ПБ – прицельная биопсия
 ПСА – простат-специфический антиген
 ПЖ– предстательная железа
 ПК – псевдокапсула
 РПЖ – рак предстательной железы
 РПЭ – радикальная простатэктомия
 ТРУЗИ –трансректальное ультразвуковое исследование
 T₁ВИ – T₁ взвешенные изображения
 T₂ВИ – T₂ взвешенные изображения